

Aus dem Institut für Klinische Pharmakologie  
der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin  
und  
der Abteilung Drug Metabolism / Pharmacokinetics  
der Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt am Main

# Dissertation

## Pharmakokinetische und pharmakodynamische Populationsanalyse von Cariporide in der Therapie der koronaren Herz-Erkrankung unter Bypass-Operation

Zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Lutz Harnisch  
aus Köln (Lindenthal)

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. Ivar Roots  
2. Prof. Dr. Jürgen Brockmöller  
3. Prof. Dr. Klaus-D. Wernecke

Datum der Promotion: 20. Januar 2003

# Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ivar Roots danke ich für die Überlassung des Themas, die kollegiale Unterstützung der vorliegenden Arbeit und die zahlreichen anregenden Diskussionen.

Herrn PD Dr. Dr. Willi Weber danke ich herzlich für die intensive und anregende, langjährige Förderung meiner gesamten wissenschaftlichen Arbeit in seiner Arbeitsgruppe Populationspharmakokinetik sowohl an der Freien Universität Berlin als auch in der Klinischen Forschung der Hoechst AG.

Herrn Dr. Andreas Jessel sei Dank für die zahlreichen fruchtbaren Diskussionen im Rahmen der Durchführung der Substudie der GUARDIAN-Studie. In diesem Rahmen sei auch Dank den Herren Dr. Dietmar Schmidt für die Bioanalytik, Dr. Roland Wesch für das Monitoring der Substudie und den Herren Detlev Sauerteig und Michael Gödde für die Unterstützung bei der Bereitstellung der Daten. Dank gilt auch Herrn Dr. Diether Rüppel für die Kritik bei der Erstellung des Manuskripts.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Methode</b>	<b>8</b>
3.1	Bioanalytische Methode . . . . .	8
3.2	Populationspharmakokinetisches Modell . . . . .	8
3.2.1	Inter-individuelles Variabilitätsmodell . . . . .	9
3.2.2	Residualfehlermodell . . . . .	10
3.3	Auswahl des besten Populationsmodells . . . . .	10
3.4	Analyse der demographischen Einflußgrößen . . . . .	11
3.5	Validierung des populationspharmakokinetischen Modells mittels der <i>Prior-Predictive</i> -Verteilung . . . . .	11
3.6	Berechnung der nicht beobachteten mittleren Risikokonzentration . . . . .	12
3.7	Kaplan-Meier-Schätzer . . . . .	12
3.8	Konzentrationsabhängigkeit der Ereigniswahrscheinlichkeit . . . . .	13
3.9	<i>Time-to-Event</i> -Analyse des akuten und chronischen Risikos . . . . .	15
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>16</b>
4.1	Pharmakokinetische Datenbasis . . . . .	16
4.2	Populationspharmakokinetisches Modell . . . . .	16
4.3	Identifizierung der Einflußgrößen . . . . .	17
4.3.1	Einflußgrößen der Metabolisierung und renalen Elimination . . . . .	18
4.4	Validierung des pharmakokinetischen Modells . . . . .	20
4.5	Vorhersage der nicht beobachteten mittleren Konzentrationen unter CABG . . . . .	21
4.6	Kaplan-Meier-Schätzer . . . . .	22

4.7	Hill-Modell versus lineare Näherung . . . . .	23
4.8	Konzentrationsabhängiger Abfall der Ereignisrate . . . . .	24
4.9	Minimal effektive Konzentration . . . . .	24
4.10	Zeitverlauf der Ereignisrate . . . . .	24
4.11	Vergleich der Ereignisrate an Tag 5 und Tag 36 . . . . .	25
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>41</b>
5.1	Pharmakokinetik . . . . .	41
5.2	Pharmakodynamik . . . . .	42
5.3	Optimierung des Studiendesigns und der Dosierung . . . . .	44
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>47</b>

# Abbildungsverzeichnis

4.1	Konzentrations-Zeit-Profil (Phase I) (1) . . . . .	26
4.2	Konzentrations-Zeit-Profil (Phase I) (2) . . . . .	27
4.3	Abhängigkeit der renalen Clearance von den demographischen Daten . . . . .	28
4.4	Abhängigkeit der nicht-renalen Clearance und des <i>Steady-State</i> -Verteilungsvolumens von den demographischen Daten . . . . .	29
4.5	Demographievergleich zwischen Phase I und Phase III . . . . .	30
4.6	Vergleich vorhergesagter und gemessener Serumkonzentrationen . . . . .	31
4.7	Vergleich vorhergesagter und gemessener Konzentrations-Zeit-Profile . . . . .	32
4.8	Verteilung der mittleren Cariporide-Konzentrationen über alle Dosisgruppen	33
4.9	Vergleich der individuell geschätzten mit der vorhergesagten mittleren Cariporide-Konzentration in der Risikoperiode . . . . .	34
4.10	Verteilung der Vorhersage der mittleren Cariporide-Konzentrationen . . . . .	35
4.11	Hazard-Rate versus Zeit nach Behandlungsbeginn . . . . .	36
4.12	Kaplan-Meier-Kurven für Dosisgruppen . . . . .	37
4.13	Kaplan-Meier-Kurven für Konzentrationsgruppen . . . . .	38
4.14	Beziehung zwischen Ereignisrate und Cariporide-Konzentration . . . . .	39
4.15	Erwartete Ereigniswahrscheinlichkeit für Placebo und maximalen Medikamenteneffekt. . . . .	40
5.1	Simulation der Konzentrations-Zeit-Verläufe nach verschiedenen Dosierungsregeln . . . . .	46

# Tabellenverzeichnis

1.1	Physikochemische Eigenschaften von Cariporide . . . . .	4
1.2	Ereigniswahrscheinlichkeit von Tod und Herzinfarkt an Tag 36 in der <i>Intention-to-Treat</i> -Population der GUARDIAN-Studie . . . . .	6
4.1	OF-Werte der Strukturmodellentwicklung . . . . .	17
4.2	NONMEM-Parameterschätzungen des pharmakokinetischen Strukturmodells	18
4.3	NONMEM-Parameterschätzungen des pharmakokinetischen Variabilitätsmodells . . . . .	19
4.4	Zusammenfassung der Demographie . . . . .	21
4.5	NONMEM-Parameterschätzungen der Ereigniswahrscheinlichkeit . . . . .	23
4.6	NONMEM-Parameterschätzungen der Weibull-Verteilung . . . . .	25

# Kapitel 1

## Einführung

Das Ausmaß einer linksventrikulären Fehlfunktion des Herzens ist der bestimmende Faktor in der Prognose einer koronaren Herzerkrankung. Die linksventrikuläre Fehlfunktion ist hierbei einerseits direkte Folge einer andauernden Perfusionsstörung, die in einen Herzinfarkt münden kann, oder Folge einer transienten oder chronischen Ischämie. Die Dauer der Ischämie bestimmt die Ausprägung der Herzmuskelnekrose und den Funktionsverlust, der damit einhergeht. Die Vermeidung des ischämisch bedingten Herzmuskelzelltodes durch Prävention und direkten Schutz stellt das Ziel der Therapie dar.

Das Hauptaugenmerk in der derzeit bestehenden Therapie liegt auf der Reduktion des Sauerstoffverbrauchs und seiner erhöhten Bereitstellung.

Der Sauerstoffverbrauch wird in erster Linie durch Medikamente reduziert, die die Herzrate senken, die Nach- und Vorlast senken und gleichzeitig negativ inotrop wirksam sind. In erster Linie sind hier bei der akuten Behandlung Nitrovasodilatoren als Vorlast- und Calciumkanalblocker und ACE-Hemmer als Nachlastsenker zu nennen. Betablocker führen über ihren negativ inotropen und chronotropen Effekt ebenso zu einem reduzierten Sauerstoffbedarf, finden jedoch in erster Linie in der chronischen Therapie der koronaren Herzerkrankung ihren Einsatz. Alle genannten Substanzen haben aber nur einen begrenzten Einfluß auf die Größe einer sich im Entstehen befindenden Infarktzone.

Das Ausmaß eines entstehenden Infarktes kann durch verschiedene Reperfusionstherapien reduziert werden. Die thrombolytischen und plättchenaggregationshemmenden Medikamente stellen hierbei eine Therapiesäule dar. Als Fibrinolytika zählen hierzu Streptokinase und t-PA (tissue-Plasminogenaktivator) und als Anticoagulantien Acetylsalicylsäure (ASS) und die unfractionierten (UFH) oder niedermolekularen Heparine (NMH).



Das interventionelle, invasive Vorgehen dient der Okklusionsbeseitigung großer Thromben und Plaques. In Abhängigkeit vom Schweregrad und der Lokalisation der Perfusionsstörung, dem zeitlichen Rahmen des Auftretens und den Begleiterkrankungen wird entweder eine perkutane, koronare Intervention (PCI) oder eine Bypass-Operation durchgeführt. Die *Percutaneous-Transluminal-Coronar-Angioplasty* (PTCA), die unter Umständen das Einsetzen eines *Stunts* einschließt, sowie die *Coronary-Artery-Bypass-Graft-Operation* (CABG) können zwar den Blutfluß in die unter- oder nicht versorgte Zone wiederherstellen, haben aber den Nachteil, in der akuten Situation ein Gewebe zu reperfundieren, das unter Umständen lange Zeit kein Sauerstoff mehr erreichte, somit keine aerobe Reserve mehr besitzt und in dem infolgedessen eine Progredienz des Zelltodes nicht mehr aufzuhalten ist. Im weiteren Verlauf, auch der erfolgreichen Therapie, kann durch die erwünschte Reperfusion ein unerwünschter weiterer Schaden gesetzt werden. Neben dem plötzlichen Einstrom von Calcium, mit seinem hohen Potential für Arrhythmien, stellen Reperfusionsschäden, neben anderen Komplikationen, die zu einer erneuten Myokardnekrose führen können, einen limitierenden Faktor der gegenwärtigen Therapie dar.

Ziel eines neuen Therapieansatzes ist es, die Überlebenszeit der Myozyten durch eine Beeinflussung des metabolisch pathologischen Geschehens zu verlängern und damit den einmal angestoßenen Prozeß, der zum Zelltod führt, aufzuhalten.

Die Herzmuskelzelle gewinnt ihre Energie aus drei Quellen: der Glykolyse, der Glukose-Oxidation und der Oxidation freier Fettsäuren. Während einer bestehenden Ischämie sind die oxidativen Prozesse eingeschränkt, die anaerobe Glykolyse stellt dann die Hauptenergiequelle dar. Deren Endprodukte – Lactat, Pyruvat und Protonen – akkumulieren jedoch in der Zelle.

Das  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Austauschersystem (NHE) kommt ubiquitär in den Geweben von Säugetieren vor. Bisher sind 6 Isoenzyme dieses Glyco-Phosphoproteins bekannt [14]. Die Variante 1 sorgt in erster Linie für die Aufrechterhaltung des cytosolischen pH-Wertes und des zellulären Volumens und ist in der basolateralen Membran der Zelle lokalisiert. Die anderen Isoenzyme des NHE-Systems unterscheiden sich in ihrer Gewebsverteilung, zum Beispiel kommen die Varianten 2-4 vorwiegend im Gastrointestinaltrakt und in den Nieren vor. Im Herzmuskel findet sich hauptsächlich die Variante 1 [20].

Das NHE-System der Herzmuskelzelle, das im aeroben Zustand der Zelle inaktiv ist, wird durch die erhöhte intrazelluläre Protonenkonzentration aktiviert und bewirkt im Austausch gegen  $\text{Na}^+$  eine intrazelluläre osmotische Schwellung bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung des

physiologischen pH-Gleichgewichts [27]. Da bei einer Abflußstörung die extrazellulären Protonen aber nicht abtransportiert werden, kommt das System bei Erreichen eines intra/extrazellulären Protonengleichgewichts zum Stillstand.

Nach Beseitigung der Okklusion führt der rapide Abbau der extrazellulären  $H^+$ -Konzentration während der Reperfusion zu einer Reinitialisierung der Ionenströme und zu einem stark vermehrten Austausch von  $Na^+$  gegen  $Ca^{2+}$ , in dessen Folge es zu einer intrazellulären Überladung mit  $Ca^{2+}$  kommt [33], die möglicherweise Arrhythmien, eine Reduktion der Zellkontraktilität, die Ruptur der Zellwand und letztendlich den Tod der Zelle verursacht [40, 10, 15]. Die rupturierten Zellen setzen Transmitter und  $Ca^{2+}$  frei und ziehen so auch die umliegenden Zellen in Mitleidenschaft[35]. Das Areal des Zelltods breitet sich auf diese Weise kreisförmig soweit aus, bis der Prozeß in ausreichend perfundiertem Gewebe zum Stillstand kommt.

Eine Reihe weiterer Prozesse ist für den Reperfusionsschaden mitverantwortlich: Radikale werden mit dem Zellzerfall freigesetzt, antioxidative Enzyme werden gesättigt und neutrophile Leukozyten wandern in das betroffene Gebiet ein. Insbesondere hat der Neutrophileneinstrom durch seine Induktion des Gewebeumbaus mit Ausbildung einer fibrotischen Zone eine kritische Wirkung auf die Funktion des Herzmuskels. Experimentell konnte sogar gezeigt werden, dass die Infarktzone nach Leukozytenreduktion kleiner ist [21, 19].

Das NHE-System ist bei einer Ischämie für den  $Ca^{2+}$ -vermittelten Zelltod verantwortlich und insofern Ziel einer medikamentösen Blockade [3, 8]. Durch die Hemmung des NHE-Austauschersystems soll aufgrund der verlängerten Überlebenszeit der Herzmuskelzelle das Ausmaß eines entstehenden Infarkts und damit auch die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt von Herzinfarkt oder Tod reduziert werden.

Cariporide ist ein neuer Inhibitor des NHE-Systems [29, 28, 1]. Die physikochemischen Eigenschaften von Cariporide sind zusammengefaßt in Tabelle 1.1.

Die klinische Wirksamkeit der NHE-Inhibition wurde bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Herzmuskelschaden in der *GUARD During Ischemia Against Necrosis* (GUARDIAN)-Studie untersucht. In dieser kombinierten Phase-II/III-Studie wurde der Einfluß verschiedener Dosen von Cariporide auf die Häufigkeit des Auftretens von Tod oder nicht tödlichem Herzinfarkt bis zum 36. Tag nach Therapiebeginn untersucht. Insgesamt 11590 Patienten, für die mit einer erhöhten Auftrittswahrscheinlichkeit einer Myokardnekrose zu rechnen war und die 3 verschiedenen Indikationsgruppen angehörten, wurden in die Studie

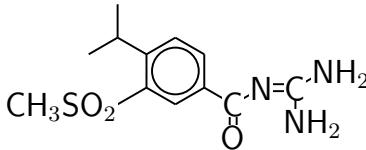
	Freie Base	Mesylat
Strukturformel		x CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
Chemischer Name	4-Isopropyl-3-methylsulfonylbenzoylguanidine	-methansulfonat
Molekulargewicht	283,35 g/mol	379,45 g/mol
Empirische Formel	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S <sub>2</sub>
Löslichkeit in wässrigem Puffer	pH 2: 12,9 mg/l pH 5: 14,1 mg/l pH 7: 9,7 mg/l	
pKa-Wert	6,2	

Tabelle 1.1: Physikochemische Eigenschaften von Cariporide

eingeschlossen:

1. Patienten mit einem akuten koronaren Syndrom (ACS), bei denen eine instabile Angina pectoris oder ein non-Q-wave Myokardinfarkt (NQMI) diagnostiziert wurde. (N=5233)
2. Patienten, die einer perkutanen transluminalen Koronarangioplastie (PTCA) unterzogen wurden. (N=3439)
3. Patienten, die einer koronaren arteriellen Bypass-Operation (CABG) unterzogen wurden. (N=2918)

PTCA- und CABG-Patienten gehörten einer Hochrisikogruppe an, was bedeutet, dass mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein mußten: älter als 65 Jahre, weiblich, manifeste Diabetes mellitus, linksventrikuläre Auswurffraktion geringer als 35 %, Befall des linken Hauptstamms der Koronararterien oder von mindestens drei anderen Gefäßen. Durch Beschränkung auf Hochrisikopatienten sollte eine ausreichende Ereignisrate von ca. 14 % gewährleistet werden, die es ermöglicht, eine Risikoreduktionen von 25 % zu zeigen. Die Ereignisraten für die Patientengruppen insgesamt liegen zwischen 0,5 und 2,0 %.

Die Patienten wurden randomisiert einer von 4 Studiengruppen (20, 80 oder 120 mg Cariporide oder Placebo) zugeteilt und erhielten für 2 bis 7 Tage 3 mal täglich eine Kurzinfusion über eine Stunde. In der statistischen Analyse wurde kein Unterschied zwischen einem der

verschiedenen aktiven Behandlungsarme und Placebo festgestellt, jedoch zeigte sich eine relative Risikoreduktion für das Auftreten von Tod oder Myokardinfarkt von 24,7 % ( $p=0,027$ ) in der höchstdosierten CABG Patientengruppe. In den beiden anderen Behandlungsarmen, ACS/NQMI und PTCA konnte kein Therapieerfolg festgestellt werden. Eine Zusammenfassung der Hauptresultate der GUARDIAN-Studie ist in *Circulation* [37] publiziert. Die Häufigkeiten, mit denen Tod oder Herzinfarkt eintraten, sind für alle Behandlungsarme in Tabelle 1.2 zusammengefaßt.

Zum Zwecke der Optimierung der Dosierung wurde eine populationspharmakokinetische (PPK) Analyse der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für die Patienten der CABG-Teilgruppe der GUARDIAN-Studie durchgeführt. Zur Entwicklung des populationspharmakokinetischen Modells konnten Daten über die Pharmakokinetik aus diversen Studien der Cariporide-Entwicklung in Phase I und aus einer Substudie der GUARDIAN-Studie untersucht werden. Dieses Modell diente der Vorhersage der Pharmakokinetik bei nahezu allen Patienten der CABG-Teilgruppe, bei denen keine Serumspiegel gemessen worden waren [30].

Das übergeordnete Ziel dieser Analyse ist es, ein Dosierungsregime zu entwickeln, das optimalen Schutz für Patienten bietet, die, bedingt durch die CABG-Operation, ein hohes Risiko für eine Myokardnekrose tragen.

	Placebo	Cariporide		
		20 mg	80 mg	120 mg
Alle Patienten				
n	2910	2909	2888	2883
Tod oder HI, n (%)	377 (13,0)	380 (13,1)	395 (13,8)	339 (11,8)
Risikoreduktion [98% CI]		+1,3 [-15,5; 15,3]	+4,8 [-10,1; 22,0]	-10,1 [-23,4; 5,5]
p-Wert		0,85	0,48	0,12
ACS/NQMI				
n	1304	1335	1302	1292
Tod oder HI, n (%)	158 (12,1)	178 (13,3)	167 (12,8)	157 (12,2)
Risikoreduktion [98% CI]		+7,4 [-11,6; 30,6]	+4,0 [-14,7; 26,8]	-1,0 [-19,1; 21]
p-Wert		0,47	0,70	0,92
PTCA				
n	863	838	881	857
Tod oder HI, n (%)	99 (11,6)	75 (8,9)	106 (12,0)	93 (10,9)
Risikoreduktion [98% CI]		-23,2 [-42,0; 1,7]	1,4 [-21,3; 30,5]	-7,1 [-28,5; 20,6]
p-Wert		0,06	0,92	0,58
CABG				
n	743	736	705	734
Tod oder HI, n (%)	120 (16,2)	127 (17,3)	122 (17,4)	89 (12,1)
Risikoreduktion [98% CI]		+5,0 [-16,3; 31,8]	+8,7 [-13,3; 36,3]	-24,7 [-41,5; -3,1]
p-Wert		0,67	0,47	0,03

Tabelle 1.2: Ereigniswahrscheinlichkeit von Tod und Herzinfarkt an Tag 36 in der *Intention-to-Treat*-Population der GUARDIAN-Studie

# Kapitel 2

## Fragestellung

Cariporide befindet sich in der klinischen Entwicklungsphase. In einer großen klinischen Studie (GUARDIAN,  $n=11590$ ) wurde der Einfluß verschiedener intravenöser Dosen auf die Häufigkeit von Herzinfarkt oder Tod in verschiedenen Patientenkollektiven untersucht. In den 3 Kollektiven (ACS/NQMI, PTCA und CABG) zeigte nur die höchstdosierte CABG-Gruppe eine signifikante Reduktion der Ereignisrate von 13 % auf 8 %, d.h. um 24,7 % ( $p=0,027$ ) gegenüber Placebo.

Zur Erhärtung dieses Ergebnisses soll die Dosis-Wirkungs-Beziehung in nur einer Dosisgruppe in eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung überführt werden, die alle gegebenen Dosisgruppen in eine gemeinsame Analyse einbezieht. Voraussetzung hierfür ist ein Verständnis für den zeitlichen Verlauf des Eintritts der Ereignisse Tod oder Herzinfarkt. In der Studie werden Zeiten bis zu einem Ereignis dokumentiert (*time to event*). Die Häufigkeit der Ereignisse pro Zeitintervall bildet die Grundlage des Modells der Ereigniswahrscheinlichkeit. Für diese zeitabhängige Ereigniswahrscheinlichkeit soll dann in einem weiteren Schritt eine Konzentrationsabhängigkeit modelliert werden.

Diese pharmakokinetisch-dynamische Populationsanalyse, die die gesamte Information aller Patienten einschließt, ist Gegenstand der Dissertation.

Ziel der Populationsanalyse ist es, über die Beschreibung der Konzentrations-Zeit-Wirkungs-Beziehung Möglichkeiten für eine Optimierung der Therapie aufzuzeigen. Durch optimale Dosierung bei Patienten, die ein hohes Risiko für eine Myokardnekrose tragen, soll bei gleichzeitiger Minimierung des Risikos für das Auftreten von Nebenwirkungen ein optimaler Schutz erzielt werden und in Konsequenz die durch die CABG-Prozedur bedingte Mortalität gesenkt werden.

# Kapitel 3

## Methode

### 3.1 Bioanalytische Methode

Die physikochemischen Eigenschaften von Cariporide sind der Tabelle 1.1 zu entnehmen. Das in destilliertem Wasser zu lösende lyophilisierte Mesylat wird intravenös verabreicht. In Serum, Plasma und Urin wird die freie Base gemessen.

Serumkonzentrationen von Cariporide (untere Meßgrenze(LOQ): 10 ng/ml) [25] und Urinkonzentrationen von Cariporide (LOQ: 1 µg/ml) [26] werden mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC) mit entweder flüssig/flüssig Extraktion (Serum) oder einfacher Verdünnung mittels redestilliertem Wasser (Urin) unter Einsatz einer *Reverse-Phase*-Säule und UV-Detektion bei 250 nm gemessen.

### 3.2 Populationspharmakokinetisches Modell

Unter Einsatz des *Nonlinear Mixed-Effects Modelling* (NONMEM, [6, 13]) und aller Daten der gesamten Phase-I-Entwicklung wird ein populationspharmakokinetisches Modell entwickelt [38].

Der Vorteil dieser Methode ist, dass die inter-individuelle Variabilität (von Patient zu Patient) von der intra-individuellen Variabilität (in jedem Patienten) getrennt werden kann. Klinisch relevante Einflußgrößen wie Alter, Gewicht, Geschlecht und Nierenfunktionen werden in den Modellbildungsprozeß integriert. Eine bestehende Abhängigkeit zwischen Populationsparameter und Einflußgröße reduziert die inter-individuelle Variabilität und erhöht mit der Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auch Wirksamkeit und

Unbedenklichkeit der Therapie.

Die Daten werden mit verschiedenen linearen pharmakokinetischen Modellen, Ein-, Zwei- und Drei-Kompartiment Modellen, der NONMEM/NMTRAN-Software und den internen Subroutinen ADVAN1, ADVAN3 und ADVAN11 beschrieben. Die Schätzung der Parameter erfolgt mit der in NONMEM implementierten *maximum likelihood*-Methode. Für eine detaillierte Beschreibung der in NONMEM verwendeten Methode siehe Referenz [34, 22]. Die totale Clearance (CL) und das Volumen des zentralen Kompartiments ( $V_1$ ) werden im Fall des Ein-Kompartiment-Modells geschätzt. Die vorhandenen Urinausscheidungsdaten erlauben die renalen und nicht-renalen Anteile der Clearance zu bestimmen. Im Zwei-Kompartiment-Modell werden zusätzlich das Volumen des peripheren Kompartiments ( $V_2$ ) und die Inter-Kompartiment-Clearance ( $Q_1$ ) bestimmt. Für das Drei-Kompartiment-Modell, das als mamilläres innerhalb von NONMEM realisiert wird, ist zusätzlich das Volumen des zweiten peripheren Kompartiments ( $V_3$ ) und die zweite Inter-Kompartiment-Clearance ( $Q_2$ ) zu bestimmen.

Das Volumen im *Steady-State* ( $V_{ss}$ ) kann als Systemparameter auch zwischen den verschiedenen Kompartimentsystemen verglichen werden. Aus diesem Grunde wird  $V_{ss}$  direkt innerhalb von NONMEM berechnet, und anstelle der Summe individuell geschätzter Volumina wird folgende Reparameterisierung genutzt:

$$\frac{V_i}{V_{ss}} = \frac{f_{V_i}}{\sum_{i=1}^n f_{V_i}} \text{ mit } f_V = \begin{pmatrix} 1 \\ \theta_{V_1} \\ \theta_{V_{n-1}} \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Die Reparameterisierung in  $f_V$  gewährleistet, dass die Summe aller Voluminaanteile gleich 1 ist. Gleichung 3.1 kann in dieser Form für alle 3 Kompartiment-Modelle benutzt werden [4, 6].

### 3.2.1 Inter-individuelles Variabilitätsmodell

Die inter-individuelle Variabilität für  $CL_{renal}$ ,  $CL_{nicht-renal}$ ,  $V_{ss}$ ,  $f_{V_i}$  und  $Q_i$  wird mit einem exponentiellen Variabilitätsmodell beschrieben. Stellvertretend für alle Populationsparameter sei  $CL_{renal}$  modelliert als

$$CL_{renal} = \theta_{CL_{renal}} \left( \frac{CL_{CR}}{100 \text{ ml/min}} \right)^{\theta_{CL_{CR}}} e^{\eta_{CL_{renal}}} \quad (3.2)$$

mit  $\theta_{CL_{renal}}$  als dem Median der Populationsparameterschätzung,  $\theta_{CL_{CR}}$  dem Exponenten der zentrierten  $CL_{CR}$ -Einflußgröße und  $\eta_{CL_{renal}}$  als der logarithmischen Differenz zwischen



individueller Schätzung und Populationsparameterschätzung.

Eine multivariate Normalverteilung mit Mittelwert 0 und Varianz  $\omega^2$  für jedes einzelne  $\omega_{CL_{renal,nicht-renal,v_{ss},\dots}}$  wird hierbei benutzt, um die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion der individuellen  $\eta$ 's, also der Unterschiede zwischen individuellem Parameter und dem vom Populationsmodell vorhergesagten Parameter, zu beschreiben.

### 3.2.2 Residualfehlermodell

Ein gemischtes Fehlermodell, d.h. eine Kombination aus einem proportionalen und einem additiven Fehler, wird zur Beschreibung des Residualfehlers innerhalb eines Individuums gewählt. Der Erwartungswert der vorhergesagten Konzentration,  $E(C_{obs})$ , ist die durch das Modell berechnete Konzentration,  $C_{pred}$ . Die  $\epsilon_i$ -Werte sind unabhängige, identisch verteilte Zufallswerte mit einem Mittelwert von 0 und einer Varianz von  $\sigma_i^2$ :

$$C_{obs} = C_{pred} \cdot (1 + \epsilon_1) + \epsilon_2 \quad (3.3)$$

Gleichung 3.3 kann transformiert werden in

$$C_{obs} = C_{pred} + \sqrt{C_{pred}^2 + \theta_w^2} \cdot \epsilon_1 \quad (3.4)$$

wenn die Varianz des additiven Fehlers  $Var(\epsilon_2)$  als proportional zur Varianz des proportionalen Fehlers  $Var(\epsilon_1)$  nach

$$Var(\epsilon_2) = \theta_w^2 \cdot Var(\epsilon_1) \quad (3.5)$$

gesehen wird. Innerhalb von NONMEM wird Gleichung 3.4 benutzt.

## 3.3 Auswahl des besten Populationsmodells

Die Güte der Regression der Daten an die verschiedenen Modelle wird mit dem *Maximum-Likelihood-Ratio-Test* und den in NONMEM kalkulierten *Objective-Function*-Werten (OF) betrachtet. Die OF-Werte sind asymptotisch  $\chi^2$ -verteilt. Ein komplexeres Modell wird einem einfacheren vorgezogen, wenn der OF-Wert des komplexeren, vollen Modells gegenüber dem reduzierten Modell signifikant kleiner ist. Bei einer gewählten Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,05$  muß die Differenz dann mindestens 3,84 Punkte betragen. Um jedoch bei der Modellentwicklung die mehrfache Testung wenigstens teilweise zu kompensieren, findet ein p-Wert von 0,01 Anwendung. Dieser p-Wert entspricht einer Reduktion des OF-Werts um

6,64 Punkten und ist im folgenden notwendig, um eine statistische Signifikanz zwischen zwei Modellen zu zeigen, die sich nur in einem Parameter unterscheiden.

### 3.4 Analyse der demographischen Einflußgrößen

Nach der Entwicklung des pharmakokinetischen Modells werden die individuellen pharmakokinetischen Parameter eines jeden Individuums bestimmt. Diese sogenannten Bayes'schen Schätzungen entstammen in NONMEM dem POSTHOC-Schritt (*Posterior Conditional Estimation Technique*, [32]) und stellen ein gewichtetes Mittel zwischen individuellen Daten und der Populationsinformation dar. Diese empirischen Bayes'schen Schätzungen für  $CL$  und  $V_{ss}$  werden in Abhängigkeit von den demographischen Einflußgrößen anhand graphischer Visualisierung der POSTHOC-Schätzungen und der Einflußgrößen dargestellt. Im nächsten Schritt werden die potentiellen Einflußgröße Alter, Gewicht, Geschlecht und Kreatinin-Clearance in univariaten NONMEM-Analysen identifiziert und im weiteren schrittweise in multivariaten NONMEM-Analysen auf ihre Signifikanz getestet.

### 3.5 Validierung des populationspharmakokinetischen Modells mittels der *Prior-Predictive*-Verteilung

Basierend auf dem pharmakokinetischen Modell, das mittels der Phase-I-Daten entwickelt wurde, wird die *Prior-Predictive*-Verteilung für die Serumkonzentrationen der Substudie der GUARDIAN-Studie berechnet. Die *Prior-Predictive*-Verteilung wird gewonnen durch n-fache Simulation ( $n > 500$ ) von  $n$ - $\eta$ - und  $\sigma$ -Vektoren und anschließender Kalkulation der individuellen Konzentrationen zum Zeitpunkt der wirklichen Messung aufgrund der persönlichen Daten (Demographie), der Angaben zu Dosierung und Messzeitpunkt und den Medianschätzungen der Parameter des populationspharmakokinetischen Modells der Phase-I-Metaanalyse ( $\Theta$ ,  $\Omega$  und  $\Sigma$ ) [39].

Bei 269 von insgesamt 377 Patienten der Substudie waren bis zu 5 Blutproben auswertbar. Infolge der Rekrutierungsstrategie der GUARDIAN-Studie wurde innerhalb der CABG-Subgruppe nur eine kleine Zahl von 8 Patienten eingeschlossen. Als validiert im pharmakokinetischen Sinne gilt das Modell dann, wenn die Mehrzahl der gemessenen Proben im vorhergesagten Bereich liegt (siehe [16] Seite 8, [31] und [7]).

Darüberhinaus werden die im folgenden besprochenen, individuellen mittleren Risikokonzentrationen für jedes Individuum berechnet, um in einem 2. Schritt mit ihrer *Prior-Predictive*-Verteilung verglichen zu werden. Die Verteilung der Perzentilen aller Individuen sollte im Falle einer Vorhersagbarkeit der Verteilung der Risikokonzentrationen in der Phase III mit den Ergebnissen der Populationsanalyse der Phase I nicht von einer Normalverteilung unterscheidbar sein.

### 3.6 Berechnung der nicht beobachteten mittleren Risikokonzentration

Das populationspharmakokinetische Modell und die demographischen Einflußgröße Alter, Gewicht, Größe, Geschlecht und renale Funktion dienen der Berechnung des individuellen, typischen Parametersatzes. Durch Verknüpfung dieser beschreibenden Variablen und der individuellen Dosierung der Patienten, die in der nach Protokoll (*per protocol*) behandelten CABG-Subgruppe der GUARDIAN-Studie eingeschlossen waren, werden die mittleren Konzentrationen in der Risikoperiode in folgenden Schritten berechnet:

1. Simulation des individuellen Konzentrations-Zeit-Verlaufs,
2. Integration des Konzentrations-Zeit-Verlaufs zwischen Beginn und Ende der CABG-Operation und
3. Division dieser AUC durch die korrespondierende Zeitperiode, d.h. der Dauer der CABG-Operation.

Die Zeit zwischen Start und Ende der CABG-Operation wird hierbei als die Periode größten Risikos angesehen. Diese berechnete mittlere Konzentration in der Risikoperiode wird in der weiteren Analyse als Prediktor für das Ausmaß der Reduktion des akuten Risikos angenommen.

### 3.7 Kaplan-Meier-Schätzer

Die Kaplan-Meier-Graphen und die folgende PK/PD-Analyse schließt 2840 nach Protokoll behandelte Patienten von 2918 (*Intention-to-Treat*-Population) insgesamt randomisierten

Patienten ein. Der Kaplan-Meier-Schätzer der Überlebens-Funktion [18] wird mit den *Time-to-Event*-Daten der CABG-Subgruppe für die verschiedenen Behandlungsgruppen (Placebo, 20, 80 und 120 mg oder Placebo, niedrige und hohe mittlere Konzentration unter Risiko) mit der *survfit*-Funktion in Splus [11, 12] berechnet. Die *survdiff*-Funktion in Splus dient dem Vergleich zweier Überlebenszeitkurven. Eine Sequenz von Grenzkonzentrationen wird zur Separierung der Daten in zwei Gruppen benutzt. Die Gruppe mit den hohen Konzentrationen wird dann gegen Placebo getestet. Ein Minimum des p-Wertes der *survdiff*-Funktion ist hierbei das Kriterium zur Bestimmung der Grenzkonzentration, die die größte Trennschärfe zwischen niedrigen und hohen Konzentrationen zeigt.

### 3.8 Konzentrationsabhängigkeit der Ereigniswahrscheinlichkeit

Ein Ereignis wird bezeichnet als das Auftreten eines von zwei definierten Endpunkten: Myokardinfarkt oder Tod. Als bekannt gilt die Tatsache einer erhöhten Ereigniswahrscheinlichkeit unter der CABG-Operation, symbolisiert als  $P(\text{Ereignis}|CABG)$ . Klinischer Erfolg ist gegeben, wenn  $P(\text{Ereignis}|CABG)$  durch die medikamentöse Therapie reduziert wird. Mit  $P(\text{Ereignis}|CABG, C \gg EC_{50})$  als der geringst möglichen Ereigniswahrscheinlichkeit unter hohen Konzentrationen ( $C$ ) und  $P(\text{Ereignis}|CABG, placebo)$  als der Ereigniswahrscheinlichkeit unter Placebo kann die konzentrationsabhängige Ereigniswahrscheinlichkeit wie folgt beschrieben werden:

$$P(\text{Ereignis}|CABG) = P(\text{Ereignis}|CABG, placebo)(1 - \gamma F(C)) \quad (3.6)$$

mit einer maximalen relativen Risikoreduktion,  $\gamma$ , gegeben als

$$\gamma = 1 - \frac{P(\text{Ereignis}|CABG, C \gg EC_{50})}{P(\text{Ereignis}|CABG, placebo)} \quad (3.7)$$

Das empirische Hill-Modell

$$F(C) = \frac{C^S}{EC_{50}^S + C^S} \quad (3.8)$$

wurde in Gleichung (3.6) eingesetzt zur Beschreibung der Gleichgewichtsbeziehung zwischen der Konzentration ( $C$ ) der aktiven Substanz und der relativen Risikoreduktion  $\gamma$ . In Gleichung (3.8) bezeichnet  $EC_{50}$  die Konzentration bei halbmaximaler Wirkung ( $F =$

0,5) und  $S$  den Hill-Exponenten. Der klinische Erfolg ist maximal bei genügend hohen Konzentrationen, so dass als Grenzwert  $F \rightarrow 1$  folgt und eine maximale relative Risikoreduktion  $P(\text{Ereignis} | CABG)$  von  $\gamma$  Prozent in der behandelten Population resultiert.

Die Spanne zwischen 20 % und 80 % des maximalen Effektes ist näherungsweise proportional zum Logarithmus der Konzentration. Als eine Näherung des Hill-Modells (Gleichung 3.8) wurde das im folgenden beschriebene schrittweise lineare Modell von  $F$  getestet:

$$F(C) = \begin{cases} 0 & : \text{wenn } C \leq C_{\text{untere gr.konz}} \\ \frac{1}{2} + \frac{d F(C)}{d \ln C} \Big|_{C=EC_{50}} (\ln C - \ln EC_{50}) & : \text{wenn } C_{\text{untere gr.konz}} < C < C_{\text{obere gr.konz}} \\ 1 & : \text{wenn } C \geq C_{\text{obere gr.konz}} \end{cases} \quad (3.9)$$

Die Steigung des linearen Modells korrespondiert mit der Steigung des Hill-Modells; bei  $C = EC_{50}$  unter einer logarithmischen Skalierung der Konzentration gilt folgende Abhängigkeit:

$$\frac{d F}{d \ln C} \Big|_{C=EC_{50}} = \frac{s}{4} \quad (3.10)$$

Nach Gleichungen 3.9 und 3.10 ergeben sich die untere (-) und obere (+) Grenzkonzentration nach

$$C_{\pm \text{gr.konz}} = EC_{50} e^{\pm \frac{2}{s}} \quad (3.11)$$

Die Lösung von Gleichung 3.11 nach  $EC_{50}$  und das Einsetzen des Logarithmus von  $EC_{50}$  in Gleichung 3.10 ergibt

$$F(C) = \begin{cases} 0 & : \text{wenn } C \leq C_{\text{untere gr.konz}} \\ \frac{s}{4} (\ln C - \ln C_{-\text{gr.konz}}) & : \text{wenn } C_{\text{untere gr.konz}} < C < C_{\text{obere gr.konz}} \\ 1 & : \text{wenn } C \geq C_{\text{obere gr.konz}} \end{cases} \quad (3.12)$$

mit  $C_{-\text{gr.konz}}$  als der unteren Grenzkonzentration. Wie sich aus Gleichung 3.11 ergibt, ist  $EC_{50}$  auf einer logarithmischen Skala zwischen unterer und oberer Grenzkonzentration zentriert. Der logarithmische Abstand ist umgekehrt proportional zum Zweifachen des Kehrwertes von  $S$  der Hill-Gleichung. Die minimale effektive Konzentration ist definiert als die untere Grenzkonzentration in Gleichung 3.11. Bei  $C_{-\text{gr.konz}}$  ist ein Effekt von 13 % des maximalen Effekts zu erwarten.

### 3.9 *Time-to-Event*-Analyse des akuten und chronischen Risikos

Die Zahl der Ereignisse pro Tag ist in der GUARDIAN-Studie dokumentiert worden. Nur das erste Ereignis bei jedem Patienten wurde gezählt. Ein Ereignis kann entweder durch die zugrunde liegende Herzerkrankung oder durch die CABG-Operation hervorgerufen werden. Ersteres wird als chronisches, letzteres als akutes Risiko bezeichnet. Der Beitrag des akuten oder des chronischen Risikos zur *Time-to-Event*-Variablen ist im Modell durch eine gemischte Wahrscheinlichkeit wiedergegeben. Welcher Patient oder welches Ereignis zu welcher Risikopopulation gehört, kann nicht entschieden werden. T wird als nicht negative Randomvariable eingeführt, die die Ereigniszeit für ein Individuum aus einer Mischung aus zwei homogenen Populationen repräsentiert. Das gemischte Wahrscheinlichkeitsmodell wird zusammengesetzt aus zwei Weibull-Verteilungen ([16] Seite 480), gegeben als

$$P_{mix}(T|\alpha, \tau) = \sum_{i=1}^2 p_i P_{Weibull}(T|\alpha_i, \tau_i) \quad (3.13)$$

und den Wichtungsfaktoren

$$p_1 = P(Ereignis|CABG) \quad \text{und} \quad p_2 = 1 - p_1 \quad (3.14)$$

gegeben in Gleichung (3.6).

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine *Time-to-Event* (T) kleiner oder gleich einer Zeit  $t$  ist, ist gegeben durch die kumulative Verteilungsfunktion  $P_{mix}(T \leq t)$ . Unter Anwendung von Gleichung 3.13 kann die Wahrscheinlichkeit, dass T in der *Time-to-Event*-Analyse im gemischten Wahrscheinlichkeitsmodell in Abhängigkeit von den Parametervektoren  $\alpha$  und  $\tau$  kleiner oder gleich  $t$  ist, berechnet werden nach

$$P_{mix}(T \leq t|\alpha, \tau) = \sum_{i=1}^2 p_i \left( 1 - e^{-\left(\frac{t}{\tau_i}\right)^{\alpha_i}} \right) \quad (3.15)$$

Zur gleichzeitigen Bestimmung des Parametervektors,  $\{P(Ereignis|CABG, placebo), \gamma, S, \alpha, \tau\}$ , wird die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis  $P_{mix}$ , gegeben nach Gleichung (3.13) in der *Time-to-Event*-Analyse der Ereignisse bis zum Tag 36 und der NONMEM-Software [6], genutzt. Durch Transformierung der Parameter auf eine unbegrenzte Skala, d.h. auf eine logit- und logarithmische Skala, kann gewährleistet werden, dass sich alle Konfidenzintervalle auf der rücktransformierten Skala im möglichen Wertebereich befinden [2].

# Kapitel 4

## Ergebnisse

### 4.1 Pharmakokinetische Datenbasis

Daten von 332 Individuen (284 Männer, 48 Frauen) aus 19 Phase-I-Studien bilden das Gesamtkollektiv für die Analyse. Von 307 gesunden Probanden und 25 Individuen mit Nierenfunktionsstörung stehen insgesamt 7041 Konzentrationsmessungen für die populationspharmakokinetische Analyse zur Verfügung. Zwischen 5 und 36 Serumproben sind pro Individuum vorhanden. Zusätzlich sind Urinkonzentrationen in 1418 Sammelperioden von 268 Individuen in 14 Studien gemessen worden. Pro Individuum sind zwischen 1 und 19 Urinsammelperioden vorhanden.

### 4.2 Populationspharmakokinetisches Modell

An 2 repräsentativen Studien der Phase-I-Entwicklung läßt sich der multi-exponentielle Abfall nach Ende der Infusion demonstrieren. In der halblogarithmischen Darstellung (Abbildung [4.1](#) und [4.2](#)) entspricht der Abfall der Konzentrationen nach Ende einer Infusion nicht dem typischen Verlauf eines Ein-Kompartiment-Modells.

Im weiteren wird ein Zwei- und ein Drei-Kompartiment-Modell in NONMEM getestet, wobei letzteres die Daten besser zu beschreiben vermag und eine Reduktion der OF um 1110 Punkte ( $p < 0.001$ ) resultiert (Tabelle [4.1](#)).

\$PROBLEM	<i>Objective Function</i>	$\delta OF$
Plasmadaten, Ein-Kompartiment-Modell	-18066,10	
Plasmadaten, Zwei-Kompartiment-Modell	-28232,86	-10166,76
Plasmadaten, Drei-Kompartiment-Modell	-29342,96	-1110,10

Tabelle 4.1: OF-Werte der Strukturmodellentwicklung

### 4.3 Identifizierung der Einflußgrößen

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und renale Funktion (kalkuliert nach der Cockcroft & Gault's Formel [9]) werden als Einflußgrößen in den Modellierungsprozeß des *Steady-State*-Verteilungsvolumens ( $V_{ss}$ ), der renalen Clearance ( $CL_{renal}$ ) und der nicht-renalen Clearance ( $CL_{nicht-renal}$ ) einbezogen. Geschlecht, Größe und Gewicht dienen zur Berechnung von Lean-Body-Mass (LBM) und des idealen Körpergewichts (IBW) [24, 23], die beide als Skalierung der Körpergröße Anwendung finden. Die aus der Analyse resultierenden Abhängigkeiten der pharmakokinetischen Parameter von den modellbildenden Einflußgrößen sind in den Abbildungen 4.3 und 4.4 graphisch dargestellt.

Die Kreatinin-Clearance ( $CL_{CR}$ ) hat den größten Einfluß auf die Pharmakokinetik von Cariporide. Die Beziehung zwischen renaler Clearance und Kreatinin-Clearance kann folgendermaßen beschrieben werden

$$CL_{ren}[ml/min] = 180 \left( \frac{CL_{CR}}{100 \text{ ml/min}} \right); \quad CV = 18,6\% \quad (4.1)$$

IBW hat nur einen schwachen Einfluß auf die nicht-renale Clearance. Die Beziehung kann folgendermaßen beschrieben werden

$$CL_{nicht-renal}[ml/min] = 86 \left( \frac{IBW}{70 \text{ kg}} \right); \quad CV = 39,8\% \quad (4.2)$$

LBM hat einen starken Einfluß auf das  $V_{ss}$ . Die Beziehung kann folgendermaßen beschrieben werden

$$V_{ss}[l] = 88 \left( \frac{LBM}{50 \text{ kg}} \right); \quad CV = 13,8\% \quad (4.3)$$

Die Gleichungen 4.1 bis 4.3 geben Median und Variabilitätsschätzungen der pharmakokinetischen Parameter für jedes Individuum und seine individuellen demographischen Daten an. Die Parameter sind normalisiert für ein typisches Individuum, das eine Kreatinin-Clearance



von 100 ml/min, ein IBW von 70 kg und ein LBM von 50 kg hat. CV repräsentiert den konstanten Variationskoeffizienten als Maß der inter-individuellen Variabilität in %. Die Tabellen 4.2 und 4.3 listen detailliert die NONMEM-Parameterschätzungen der Phase-I-Metaanalyse.

	Median	SEM	cv	95%-	95%+
<b>PK Strukturmodell</b>					
$CL_{renal}$ [l/h]	10,8	0,346	3,204	10,11	11,49
$CL_{nicht-renal}$ [l/h]	5,13	0,215	4,191	4,7	5,56
$V_{ss}$ [l]	88,1	1,15	1,305	85,8	90,4
$f_{V_1}$	0,346	0,029	8,295	0,289	0,403
$f_{V_2}$	1,49	0,192	12,89	1,106	1,874
$Q_2$ [l/h]	52,4	6,75	12,88	38,9	65,9
$\delta Q_3$ [l/h]	163,0	10,5	6,442	142,0	184,0
<b>Haupteinflußgrößen</b>					
$\theta_{CL_{CR}}$	1,0				
$\theta_{LBM}$	1,0				
$\theta_{IBW}$	1,0				
<b>Medikamenteninteraktionsfaktoren</b>					
$\delta CL_{renal.200.cimetidin}$	-0,196	0,048	24,54	-0,292	-0,1
$\delta CL_{renal.400.cimetidin}$	-0,514	0,053	10,33	-0,62	-0,408
$\delta CL_{nicht.renal.cimetidin}$	-0,381	0,041	10,76	-0,463	-0,299
$\delta CL_{nicht.renal.diltiazem}$	-0,559	0,081	14,56	-0,722	-0,396

Tabelle 4.2: NONMEM-Ergebnisse für das beste Strukturmodell. *Median* und *SEM* sind die NONMEM-Schätzungen, *cv*, *95 %-* und *95 %+* sind der kalkulierte Variationskoeffizient und die untere und obere Grenze des Präzisionsbereichs. Die Schätzungen der Haupteinflußgrößen  $\theta_{CL_{CR}}$ ,  $\theta_{LBM}$  und  $\theta_{IBW}$  sind im besten Modell auf 1 fixiert worden.

$V_{ss}$  repräsentiert die Summe der 3 Volumina der individuellen Kompartimente. Nach Gleichung 3.1 und den Schätzungen der Parameter  $\theta_{V_1} = 0,346$  (CV = 101,5 %) und  $\theta_{V_2} = 1,49$  (CV = 16,5 %) tragen  $V_1$ ,  $V_2$  und  $V_3$  (nach Gleichung 4.3) 12,2 %, 52,5 % und 35,3 % zum totalen  $V_{ss}$  bei. Die Inter-Kompartiment-Clearances zwischen  $V_1$  und  $V_2$  und zwischen  $V_2$  und  $V_3$  betragen  $Q_1 = 52,4$  l/h (CV = 20,5 %) bzw.  $Q_2 = 215$  l/h (CV = 21,7 %).

### 4.3.1 Einflußgrößen der Metabolisierung und renalen Elimination

Mehrere Medikamenteninteraktionsstudien mit Cariporide wurden im Laufe der Entwicklung zur Charakterisierung der Bedeutung des Metabolismus durchgeführt. Diltiazem ist als Modellsubstanz für eine potentielle kompetitive Hemmung von CYP450 3A4 ausgewählt worden [5, 17]. Diltiazem wird therapeutisch in relativ großen Dosen verabreicht, die mit einem ausreichenden inhibitorischen Potential rechnen lassen. Darüberhinaus ist Diltiazem

	Median	SEM	cv	95%-	95%+	CV	CV-	CV+
<b>Inter-individuelle Variabilität</b>								
$\omega_{CL_{renal}}^2$	0,034	0,008	24,1	0,018	0,051	18,55	13,35	22,58
$\omega_{CL_{nicht-renal}}^2$	0,158	0,03	19,05	0,098	0,218	39,75	31,27	46,71
$\omega_{V_{ss}}^2$	0,019	0,002	12,11	0,014	0,024	13,78	12,0	15,36
$\omega_{f_{V_1}}^2$	1,03	0,197	19,13	0,636	1,424	101,5	79,75	119,3
$\omega_{f_{V_2}}^2$	0,027	0,02	75,65	-0,014	0,068	16,46		26,1
$\omega_{Q_2}^2$	0,042	0,019	44,79	0,004	0,08	20,54	6,633	28,28
$\omega_{Q_3}^2$	0,078	0,025	31,97	0,028	0,129	28,02	16,82	35,87
<b>Inter-Studienvariabilität</b>								
	1,039					23,06		
<b>Korrelation</b>								
$\rho_{CL_{renal} \cdot V_{ss}}$	0,403	0,113	28,02	0,177	0,629			
$\rho_{CL_{renal} \cdot CL_{nicht renal}}$	-0,014	0,153	-1107,583	-0,32	0,293			
$\rho_{CL_{nicht renal} \cdot V_{ss}}$	0,425	0,098	22,962	0,23	0,621			
<b>Residualvariabilität: Plasma</b>								
$\sigma_p^2$	0,01	0,001	7,219	0,008	0,011	9,854	9,115	10,54
$\theta_p$	0,021	0,004	20,91	0,012	0,03			
<b>Residualvariabilität: Urin</b>								
$\sigma_u^2$	0,045	0,005	11,52	0,034	0,055	21,14	18,55	23,45

Tabelle 4.3: NONMEM-Ergebnisse für das Variabilitätsmodell. Die Populationsvariabilität ist gegeben als  $CV = \sqrt{diag(\Omega)}$  einschließlich der 95 % Vorhersagebereiche. Erklärungen für die übrigen Parameter sind der Tabelle 4.2 zu entnehmen.

der Calciumkanalblocker der Wahl in der Cariporide-Zielpopulation. Die gegebene Dosis von 360 mg entspricht der regelhaft eingesetzten klinischen Dosis. Es zeigte sich eine Reduktion der nicht-renalen Clearance nach Koadministration von Diltiazem um 56 %.

Zur Beurteilung der Bedeutung einer Hemmung der tubulären Sekretion auf die renale Elimination von Cariporide wurde Cimetidin in verschiedenen Dosen verabreicht. Bei einer Dosis von 200 mg war die renale Clearance um 20 %, bei einer Dosis von 400 mg um 51 % reduziert. Diese beobachtete Interaktion läßt auf einen gemeinsamen Transportmechanismus schließen, den organischen Kationentransporter in der Niere.

Aber nicht nur die renale, auch die nicht-renale Clearance wurde durch Cimetidine gesenkt. Es konnte eine dosisunabhängige Reduktion der nicht-renalen Clearance um 38 % gezeigt werden. Eine unspezifische Hemmung von CYP450-Isoenzymen muß hierfür angenommen werden, die besonders bedeutend für den Metabolismus von Substanzen sein kann, die Substrate hepatischer Oxidasen sind.

## 4.4 Validierung des pharmakokinetischen Modells

Die demographischen Daten der Patienten, die in die populationspharmakokinetische Substudie eingeschlossen wurden, waren vergleichbar mit denen der Patienten, die sich in der CABG-Indikationsgruppe der Hauptstudie befanden. Jedoch waren die Individuen, die in die Phase-I-Studien eingeschlossen waren, jünger (Median des Alters: 41 Jahre) als die CABG-Patientenpopulation (Median des Alters: 68 Jahre). Auch die Kreatinin-Clearance war bei den Patienten deutlich kleiner (Median: 78 ml/min) als bei den gesunden Probanden (Median: 127 ml/min). Die demographischen Daten der gesunden Probanden, der CABG-Indikationsgruppe des Hauptteils der GUARDIAN-Studie und der Patienten, die an der populationspharmakokinetischen Substudie teilnahmen sind in Tabelle 4.4 zusammengefasst. Die Verteilung von Lean-Body-Mass und Kreatinin-Clearance wird in Abbildung 4.5 dargestellt.

In Abbildung 4.6 ist ersichtlich, dass die gemessenen Serumkonzentrationen in der PPK-Substudie der Phase III gleichförmig zentriert in den Bereich der simulierten Konzentrationen (*Prior-Predictive*-Verteilung) fallen.

In Abbildung 4.7 ist eine Stichprobe von Probanden aus der Phase I, die älter als 65 Jahre alt sind (nach einfacher und mehrfacher Dosierung), einer Stichprobe von Patienten

	Ph I		Ph III (CABG)		Ph III (PK)	
	Median	95% CI	Median	95% CI	Median	95% CI
<b>Beobachtet</b>						
Anteil männlich (%)	86		69		72	
Alter (y)	41	26 - 74	68	46 - 82	64	40 - 82
Gewicht (kg)	80	58 - 99	80	53 - 116	80	50 - 119
Größe (cm)	178	158 - 189	170	152 - 188	170	151 - 185
Crea <sub>ser</sub> ( $\mu\text{mol/l}$ )	76	59 - 106	88	53 - 149	85	53 - 168
<b>Berechnet</b>						
CL <sub>cr</sub> (ml/min)	127	56 - 182	78	37 - 169	86	32 - 182
LBM (kg)	64	42 - 74	60	40 - 79	60	37 - 80
IBW (kg)	74	50 - 84	67	45 - 83	67	45 - 80

Tabelle 4.4: Zusammenfassung der demographischen Daten für gesunde Probanden aus Phase I (n=307) und Patienten aus Phase III (CABG-Subpopulation: n=2840, PK-Subpopulation: n=269). Kreatinin-Clearance (CL<sub>cr</sub>) berechnet nach [9], Lean-Body-Mass (LBM) und ideales Körpergewicht (IBW) berechnet nach [23].

aus der Phase III gegenübergestellt. Die individuellen gemessenen Konzentrationen sind unterlegt durch eine simulierte *Prior-Predictive*-Verteilung, deren Grenzen den vorhergesagten Konzentrationsbereich markieren.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die pharmakokinetische Variabilität bei den Patienten höher als bei den untersuchten Probanden ist. Das populationspharmakokinetische Modell der Phase I hat sich als valide zur Vorhersage der Pharmakokinetik der Phase III erwiesen.

## 4.5 Vorhersage der nicht beobachteten mittleren Konzentrationen unter CABG

Die akute Risikoperiode, d.h. die Zeit zwischen Start und Ende der CABG-Operation, beginnt in der 1. Stunde [0 - 4,5] und dauert bis zu 4,5 Stunden [2,2 - 8,8] (Median, 2,5 % und 97,5 % Perzentile) nach Medikamentenapplikation an. Für die individuell definierten Risikoperioden werden mittlere Konzentrationen berechnet. Die Verteilung der mittleren Konzentrationen unter der CABG-Operation für jede Dosisgruppe ist in Abbildung 4.8 graphisch wiedergegeben.

Die Mehrheit der Patienten der Substudie gehörte nicht der CABG-Population an. Da die Zielpopulation dieser Analyse jedoch die CABG-Population darstellt und somit die Konzentration in der Risikoperiode als besonders relevant angesehen wird, wird die Vorhersa-

gekräft des PPK-Modells für die mittlere Konzentration in der Risikoperiode evaluiert. In Abbildung 4.9 und 4.10 werden die individuellen mittleren Konzentrationen unter Risiko mit der *Prior-Predictive*-Verteilung verglichen. Hierbei wird ein hypothetisches Zeitintervall von 4 Stunden für die CABG-Operation angenommen. Abbildung 4.9 stellt eine zufällige Stichprobe von Patienten anhand des Vergleichs von vorhergesagtem (simuliertem) und geschätzten Konzentrations-Zeit-Verlauf (POSTHOC-Schätzungen) dar. Für jeden individuellen Konzentrations-Zeit-Verlauf kann für die mittlere Konzentration in der Risikoperiode die Perzentile an der Verteilung der simulierten mittleren Konzentrationen abgelesen werden. Die Verteilung dieser Perzentilen, die im Idealfall einer Normalverteilung folgen sollte, ist in Abbildung 4.10 dargestellt. Auch hier zeigt sich, dass die zentrale Tendenz der Verteilung der mittleren Konzentrationen in der Risikoperiode gut vorhergesagt wird, die Variabilität in der Patientenpopulation aber etwas größer ist.

## 4.6 Kaplan-Meier-Schätzer

Die Hazard-Rate, d.h. der Anteil an Patienten, die bis zu einem bestimmten Tag überleben, die aber an diesem Tag ein Ereignis ereilt, ist in Abbildung 4.11 für die verschiedenen Dosisgruppen dargestellt. Verglichen mit den Hazard-Raten der 80 mg, der 20 mg und der Placebogruppe ist die Hazard-Rate, die in der 120 mg-Dosisgruppe beobachtet wurde, an Tag 1 deutlich reduziert und zu einem geringeren Ausmaß auch an Tag 2.

Die Daten (Abbildung 4.11) wurden dann zur Berechnung der Kaplan-Meier-Kurven benutzt (Abbildung 4.12). Auch hier ist eine Reduktion der Ereigniswahrscheinlichkeit in der 120 mg-Dosisgruppe zu beobachten. Werden die Patienten, die nach Protokoll mit der höchsten Dosis behandelt wurden, verglichen mit den Patienten unter Placebo, so findet sich eine relative Risikoreduktion für Tod oder Herzinfarkt von 27,5 % ( $p=0,011$ ). In einer entsprechenden Analyse, die alle *intention-to-treat*-Patienten einschließt, findet sich noch eine relative Risikoreduktion von 24,7 % ( $p=0,027$ ).

Abbildung 4.13 zeigt die Kaplan-Meier-Graphen für die nach Protokoll behandelten Patienten, die entsprechend der Höhe der mittleren Risikokonzentration in Gruppen eingeteilt wurden. Die Gruppierung erfolgte nach Bestimmung der optimalen Grenzkonzentration von 0,49 mg/l wie unter 3.7 beschrieben. Wiederum findet sich eine relative Risikoreduktion von 24,7 % ( $p=0,020$ ) für die Hochkonzentrationsgruppe verglichen mit der Placebogruppe.

## 4.7 Hill-Modell versus lineare Näherung

Das volle Hill-Modell mit einem geschätzten Wert für  $\gamma$  von 0,6 als der maximalen relativen Risikoreduktion vermindert im Vergleich mit dem reduzierten Modell mit einem  $\gamma$  von 0,0 die OF um 14,36 Punkte ( $p < 0,001$ ). Ein wahrscheinlichkeitsbasiertes (*maximum likelihood*) Konfidenzintervall wird für  $\gamma$  berechnet. Hierbei wird die Abhängigkeit der OF-Werte von einer Sequenz von  $\gamma$ -Werten betrachtet. Die Differenz der OF-Werte, d.h.  $OF(\gamma = 0,3) - OF(\gamma = 0,6) = 4$ ,  $p < 0,05$ , bestimmt das 95 % Konfidenzintervall. Eine untere Grenze von  $\gamma=30\%$  ergibt sich als untere Grenze des Konfidenzintervalls der maximalen relativen Risikoreduktion. Jedoch kann mit den Daten keine obere Grenze des 95 % Konfidenzintervalls beschrieben werden, da selbst ein  $\gamma$  von 1,0 nicht zu einem signifikanten Anstieg des OF-Wertes führt.

	Hill-Modell		schrittweise lineares Modell	
	Median	95% CI	Median	95% CI
$P(\text{Ereignis} CABG, \text{placebo})$	0,12	0,11 - 0,14	0,12	0,11 - 0,14
$\gamma$	0,68	0,26 - 0,93	0,60	0,34 - 0,81
$EC_{50}$ [mg/l]	0,66	0,50 - 0,87	0,61	0,58 - 0,65
$S$	7,24	1,66 - 31,6	7,03	6,18 - 7,99

Tabelle 4.5: NONMEM-Parameterschätzung der Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis des empirischen Hill-Modells (gegeben nach den Gleichungen 3.6, 3.7 und 3.8) und seiner schrittweise linearen Näherung (gegeben in den Gleichungen 3.9 und 3.10).

Sowohl das Hill-Modell als auch seine lineare Näherung in F erfordern die Bestimmung der zwei Parameter  $S$  und  $EC_{50}$ . In der Schätzung der Wahrscheinlichkeit des akuten Risikos (Gleichung 3.6) sind jedoch die Schätzungen, die auf der schrittweise linearen Näherung beruhen, wesentlich genauer als die Schätzungen der Parameter, die auf dem vollen Hill-Modell basieren. Insbesondere ist der Koeffizient  $S$  im schrittweise linearen Modell wesentlich präziser zu bestimmen als im vollen Hill-Modell. Beide Parametersätze der Wahrscheinlichkeit für ein akutes Risiko sind in Tabelle 4.5 aufgelistet. Mittels der Gleichung 3.11 und dem Parametersatz des schrittweise linearen Modells können die untere und obere Grenzkonzentration berechnet werden als:  $C_{-gr.konz} = 0,46$  mg/l [0,44 - 0,49] und  $C_{+gr.konz} = 0,82$  mg/l [0,77 - 0,87] (Median, 95 % CI).

## 4.8 Konzentrationsabhängiger Abfall der Ereignisrate

Aus Abbildung 4.14 ist ersichtlich, wie die Ereignisrate bis zu einer mittleren Konzentration von 0,5 mg/l konstant auf dem Placeboniveau bleibt. Oberhalb dieser minimalen Grenzkonzentration ist ein Abfall der Ereignisrate mit steigender Konzentration bis zur größten gemessenen Konzentration zu beobachten.

Aus den gegebenen Daten ist nicht ersichtlich, ob die Ereignisrate oberhalb einer Konzentrationen von 1 mg/l noch weiter fällt. Die Konzentration von 1 mg/l kann allenfalls als untere Grenze der oberen Grenzkonzentration angesehen werden.

## 4.9 Minimal effektive Konzentration

Die Kenntnis der minimal effektiven Konzentration ist für die Festsetzung der Dosierung besonders wichtig. Zur besseren Bestimmung der minimal effektiven Konzentration ( $C_{-gr.konz}$ ) wurde die lineare Näherung des Hill-Modells (Gleichung 3.9) angewendet. Unter Anwendung der linearen Näherung von  $F$  (Gleichung 3.6) führt das Produkt  $F\gamma$  zu dem kombinierten Parameter  $S\gamma$ . Die Resultate der linearen Näherung des Hill-Modells für  $S$  und  $\gamma$  aus Tabelle 4.5 ergeben für das Produkt  $S\gamma = 4,2$  [2,5 - 5,7]. Als das sparsamste Modell wurde der kombinierte Parameter  $S\gamma$  anstelle der einzelnen Parameter  $S$  und  $\gamma$  direkt geschätzt. Der NONMEM-Code wurde so reparameterisiert, dass  $\gamma$ , der konzentrationsabhängige Abfall der Ereignisrate, gegeben ist nach

$$\delta = F\gamma = \frac{S\gamma}{4} (\ln C - \ln C_{-gr.konz}); \text{ mit } \begin{cases} S\gamma &= 3,19 [2,07 - 4,91] \\ C_{-gr.konz} &= 0,43 [0,40 - 0,47] \text{ mg/L} \end{cases} \quad (4.4)$$

Die Schätzung der Parameter  $C_{-gr.konz}$  und der negativen Steigung  $S\gamma$  (gegeben nach Gleichung 4.4) sind vergleichbar mit den oben berechneten Werten für  $C_{-gr.konz} = 0,46$  mg/l [0,44 - 0,49] und  $S\gamma = 4,2$  [2,5 - 5,7]. Hieraus wird abgeleitet, dass die konservative Annahme einer minimal effektiven Konzentration von 0,5 mg/l zur klinischen Anwendung angebracht erscheint.

## 4.10 Zeitverlauf der Ereignisrate

Der Parametervektor der vollständigen Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (PDF),  $P_{mix}$ , nach Gleichung 3.13, ist gegeben als Mischung von 2 Weibull-PDF's in Tabelle 4.6.

	Median	95% CI
$\alpha_1$	1,29	1,18 - 1,40
$\alpha_2$	0,43	0,36 - 0,51
$\tau_1 [Tage]$	0,76	0,67 - 0,87
$\tau_2 [Tage]$	32900	10100 - 107000

Tabelle 4.6: NONMEM-Parameterschätzung der Weibull Verteilung (Gleichung 3.13).

Die Wahrscheinlichkeit, dass eine *Time-to-Event* ( $T$ ) kleiner oder gleich einer Zeit  $t$  ist, ist gegeben durch die kumulative Verteilungsfunktion  $P_{mix}(T \leq t)$  (Gleichung 3.15) und wird berechnet nach den Ergebnissen der *Time-to-Event*-Analyse (Tabellen 4.5 und 4.6). Abbildung 4.15 zeigt die erwarteten Überlebenszeitkurven für Placebo, für den maximalen Behandlungseffekt und für einen hypothetischen 100 %igen Behandlungseffekt.

## 4.11 Vergleich der Ereignisrate an Tag 5 und Tag 36

Bei der maximal beobachteten mittleren Cariporide-Konzentration von  $\approx 1 \text{ mg/l}$  und darüber errechnet sich eine Reduktion der direkt durch eine CABG-Operation hervorgerufenen Ereignisrate  $\gamma$  von 60 %. Nach den vorliegenden Daten würden anstatt 12,3 % der Patienten unter Placebo nur 7,4 % der Patienten unter Cariporide ein durch CABG hervorgerufenes Ereignis erleiden. Die beobachtete Ereignisrate stellt immer die Summe der durch CABG produzierten Ereignisse und aller anderen Ereignisse dar. Die beobachtete totale Ereignisrate unter Placebo addiert sich zu 14,2 % an Tag 5 und zu 16,8 % an Tag 36. Daraus ergäbe sich eine relative Reduktion der beobachteten Ereignisrate an Tag 5 von 51 % und an Tag 36 von 42 %. Unter der konservativeren Annahme eines maximalen therapeutischen Effekts von  $\gamma = 30 \%$  (untere Grenze des 95 % CI) würde sich immer noch eine relative Reduktion von 25 % an Tag 5 und von 21 % an Tag 36 ergeben.



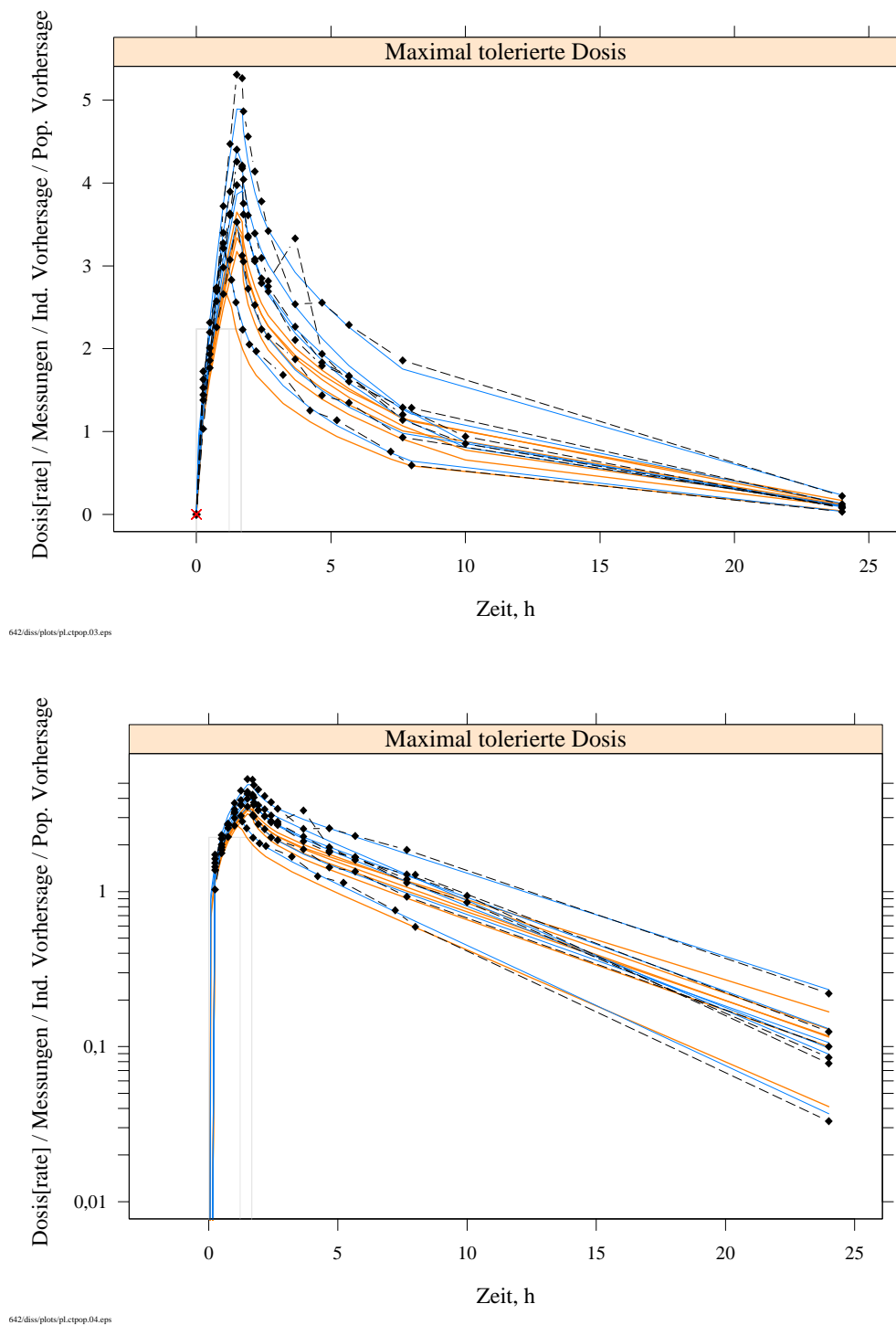


Abbildung 4.1: Konzentrations-Zeit-Profile einer Phase-I-Studie mit 6 Probanden, die Bestandteil der Metaanalyse ist und in der die größte Dosis von Cariporide geben wurde (500 mg über einen Zeitraum von 100 Minuten). Obere und untere Darstellung unterscheiden sich in der nicht- bzw. logarithmischen Darstellung der Ordinate. Die Messpunkte sind schwarz markiert und verbunden. Individuelle Modellvorhersagen (Bayesian-Schätzungen) sind blau, Populationsmodellvorhersagen orange aufgetragen.

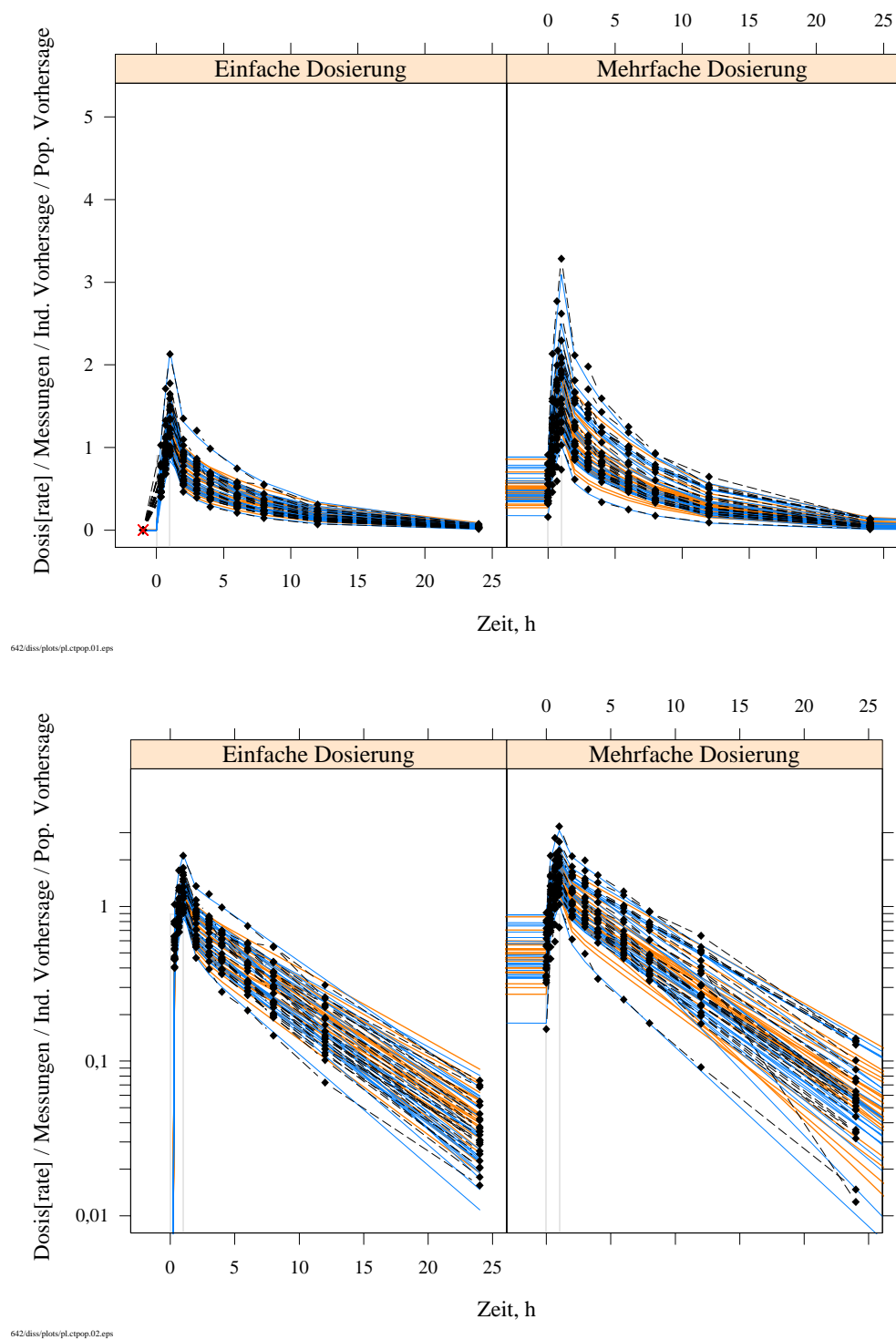


Abbildung 4.2: Konzentrations-Zeit-Profil einer Phase-I-Studie mit Probanden, die älter als 65 Jahre sind. Obere und untere Paneele unterscheiden sich in der nicht- bzw. logarithmischen Darstellung der Ordinate. Die Messpunkte sind schwarz markiert und verbunden. Individuelle Modellvorhersagen (Bayesian-Schätzungen) sind blau, Populationsmodellvorhersagen orange aufgetragen.

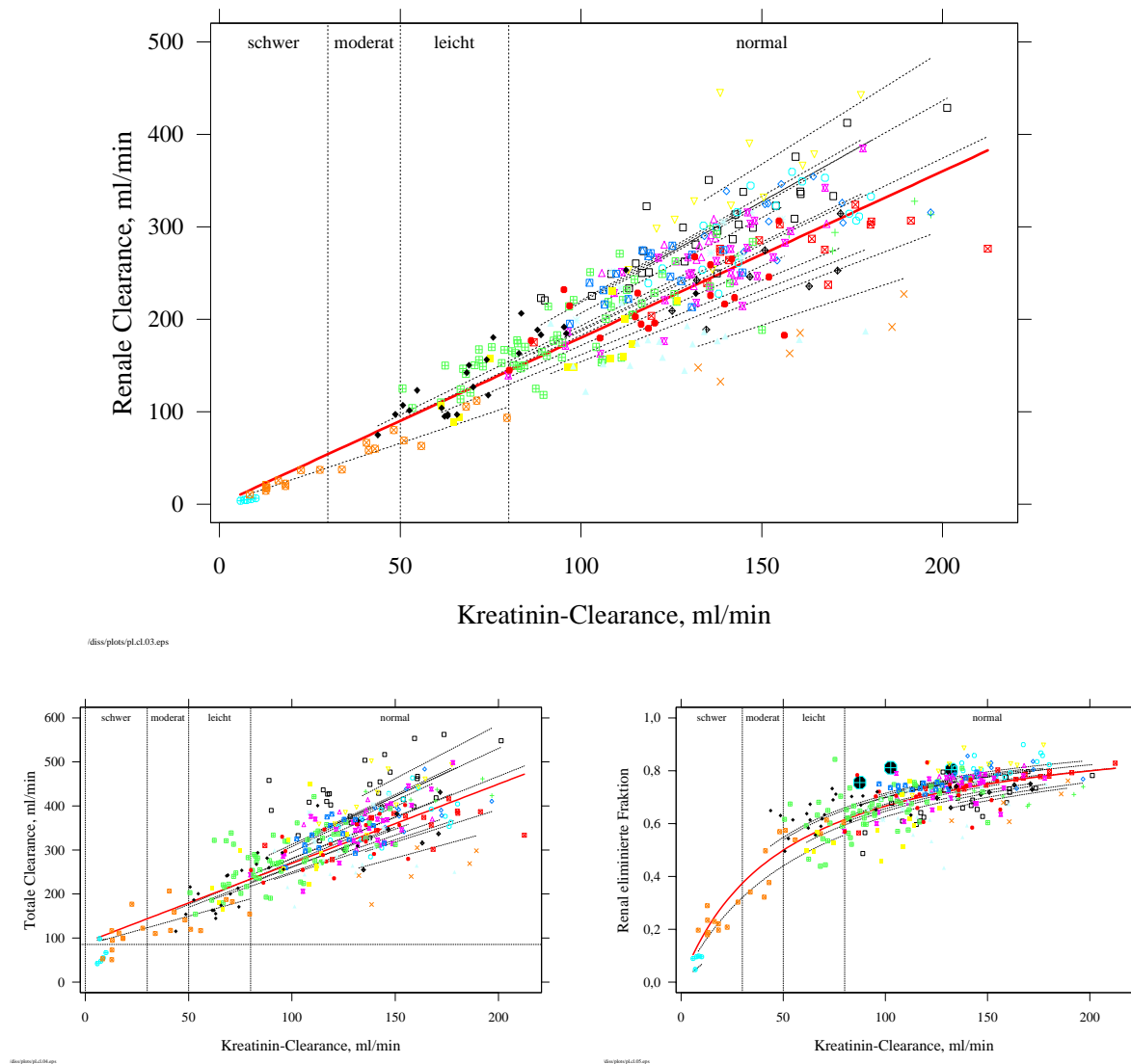


Abbildung 4.3: Der obere Graph stellt die Abhängigkeit der renalen Clearance von der Kreatinin-Clearance dar. Der Schweregrad der renalen Funktionsstörung (entsprechend FDA-Definition) ist durch vertikale Linien gekennzeichnet. Die Populationsmedianschätzung ist als durchgezogene, rote Linie hervorgehoben. Die verschiedenen Symbole markieren die verschiedenen Studien der Phase-I-Entwicklung, deren individuelle Studienschätzungen durch feine Linien markiert sind. In den beiden unteren Graphen ist links die totale Clearance als Summe der renalen und der nicht-renalen Clearance abgebildet, rechts ist die renal eliminierte Fraktion als Quotient der renalen und der totalen Clearance dargestellt.

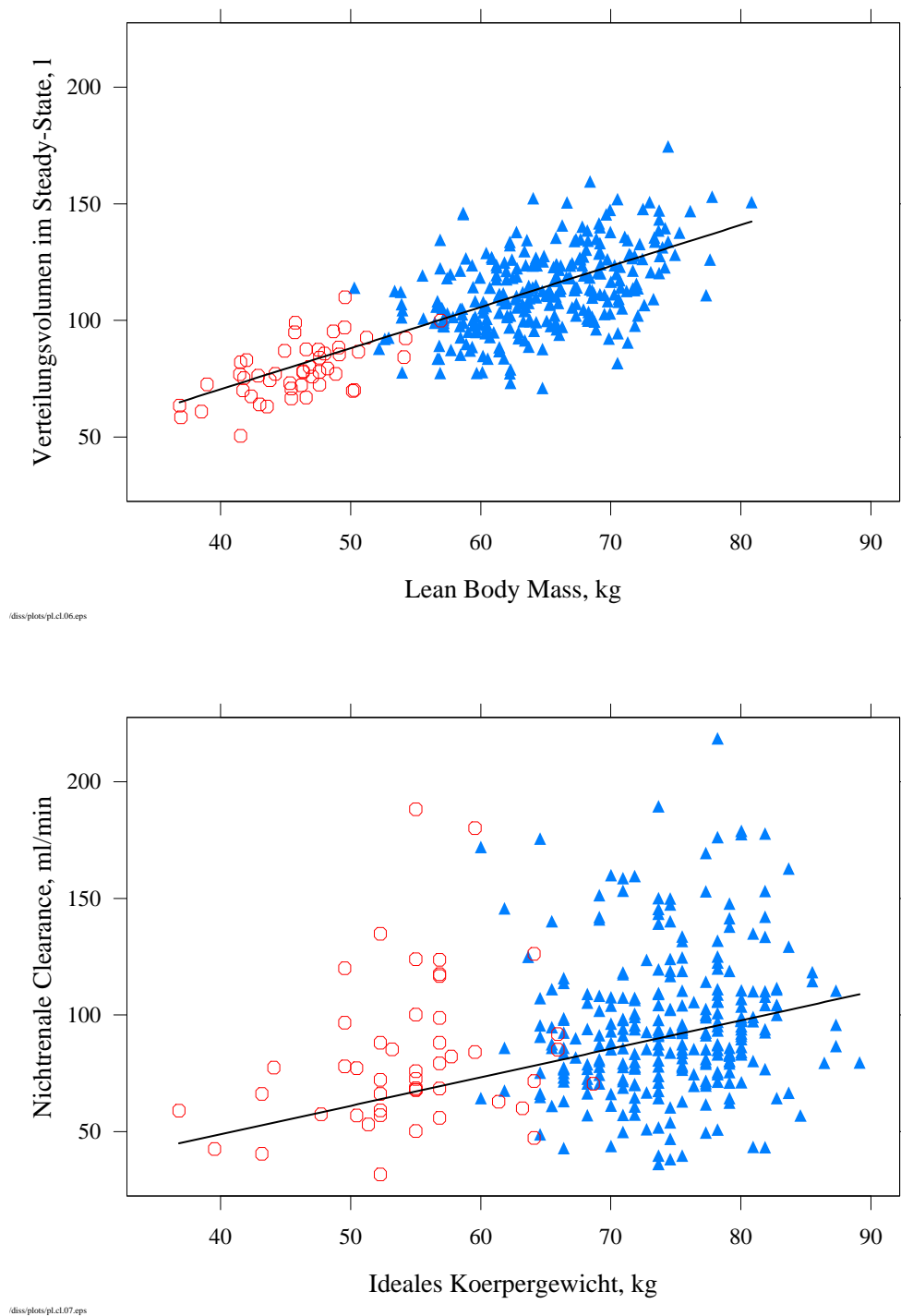


Abbildung 4.4: Die verschiedenen Graphen stellen die Abhängigkeiten der Populationsparameter *Steady-State*-Volumen und nicht-renale Clearance von den Haupteinflußgrößen Lean-Body-Mass und ideales Körpergewicht dar. Die Populationsmedianschätzung ist als durchgezogene Linie hervorgehoben. Die Geschlechter sind durch verschiedene Symbole markiert, wobei offene Kreise weibliche Probanden markieren.

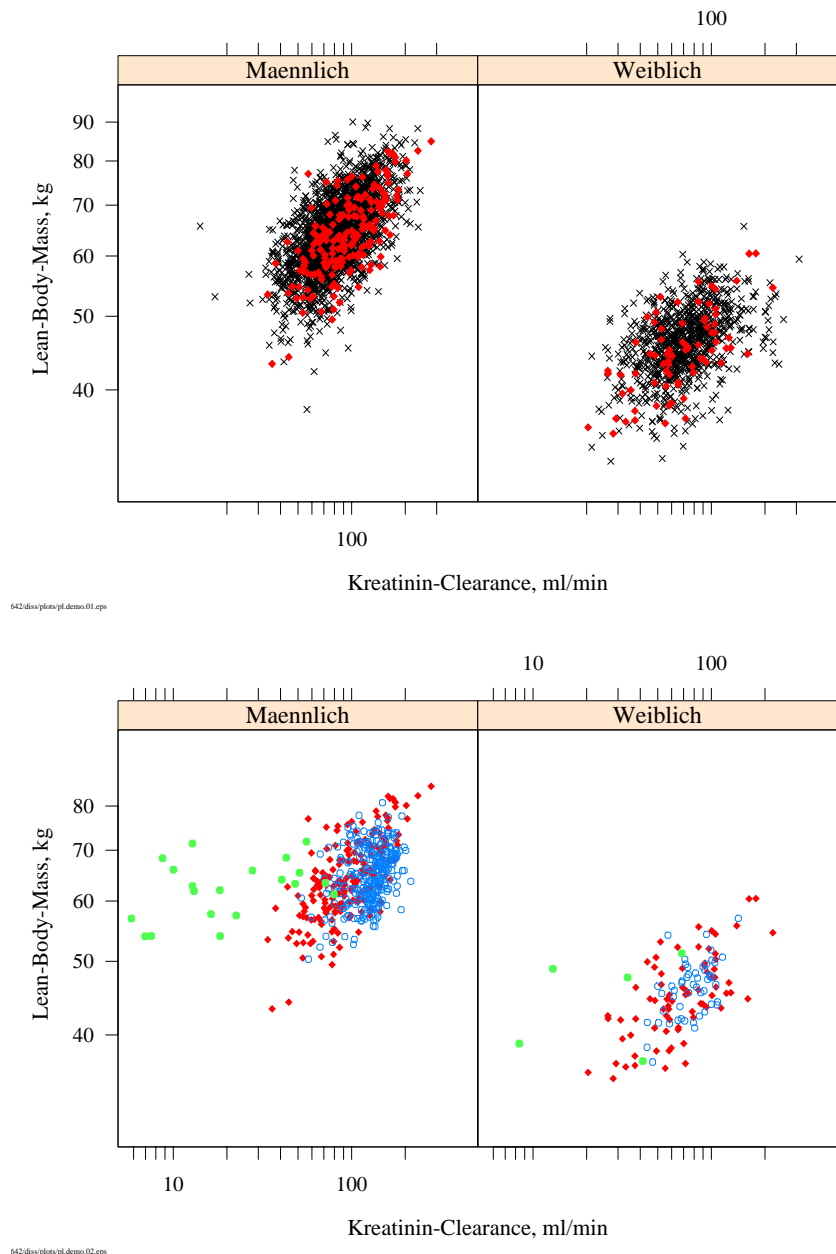


Abbildung 4.5: In der oberen Abbildung werden Lean-Body-Mass und Kreatinin-Clearance innerhalb der Geschlechter zwischen den Patienten der CABG-Subgruppe der Phase-III-Studie (schwarze Kreuze) und denen, die in die PK-Substudie eingeschlossen wurden (rote Rauten), verglichen. Die Patienten der PK-Substudie sind nicht von einer zufälligen Stichprobe zu unterscheiden. In der unteren Abbildung werden Patienten der PK-Substudie der Phase-III-Studie (rote Rauten) mit den gesunden Probanden der Phase I (blaue Kreise) verglichen. Zusätzlich dargestellt sind die Probanden aus den Studien zur Nierenfunktionsstörung (grüne, gefüllte Kreise). Die gesunden Probanden aus der Phase-I-Metaanalyse zeigen eine höhere Kreatinin-Clearance als die Patienten der Phase-III-Studie.

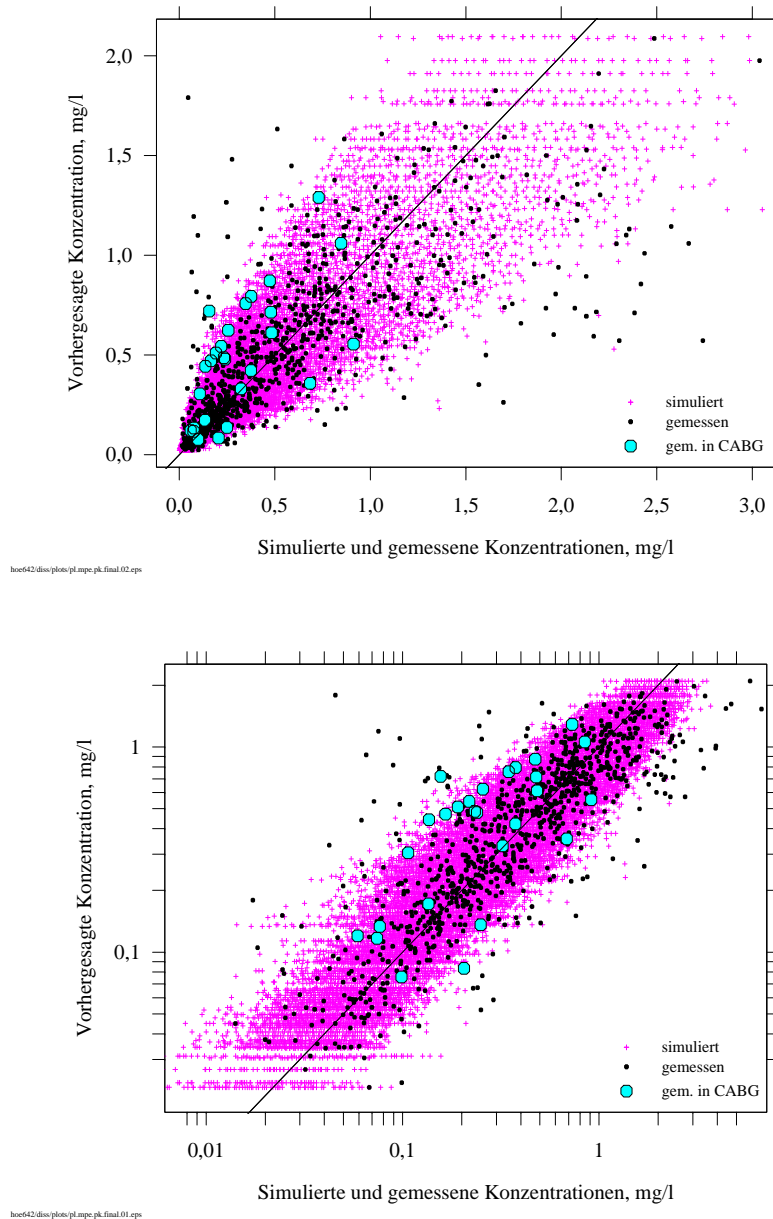


Abbildung 4.6: Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik von Cariporide. In den Graphiken sind gemessene und simulierte Konzentrationen gemeinsam dargestellt. Die Kreuze stellen Konzentrationen dar, die auf Grundlage des pharmakokinetischen Modells der Phase I und der individuellen demographischen Daten, Dosierungen und Messzeitpunkte simuliert wurden. Die bei den 269 Patienten gemessenen Konzentrationen sind als Kreise gekennzeichnet. Besonders hervorgehoben sind die wenigen Konzentrationen, die bei den 8 CABG-Patienten gemessenen wurden.

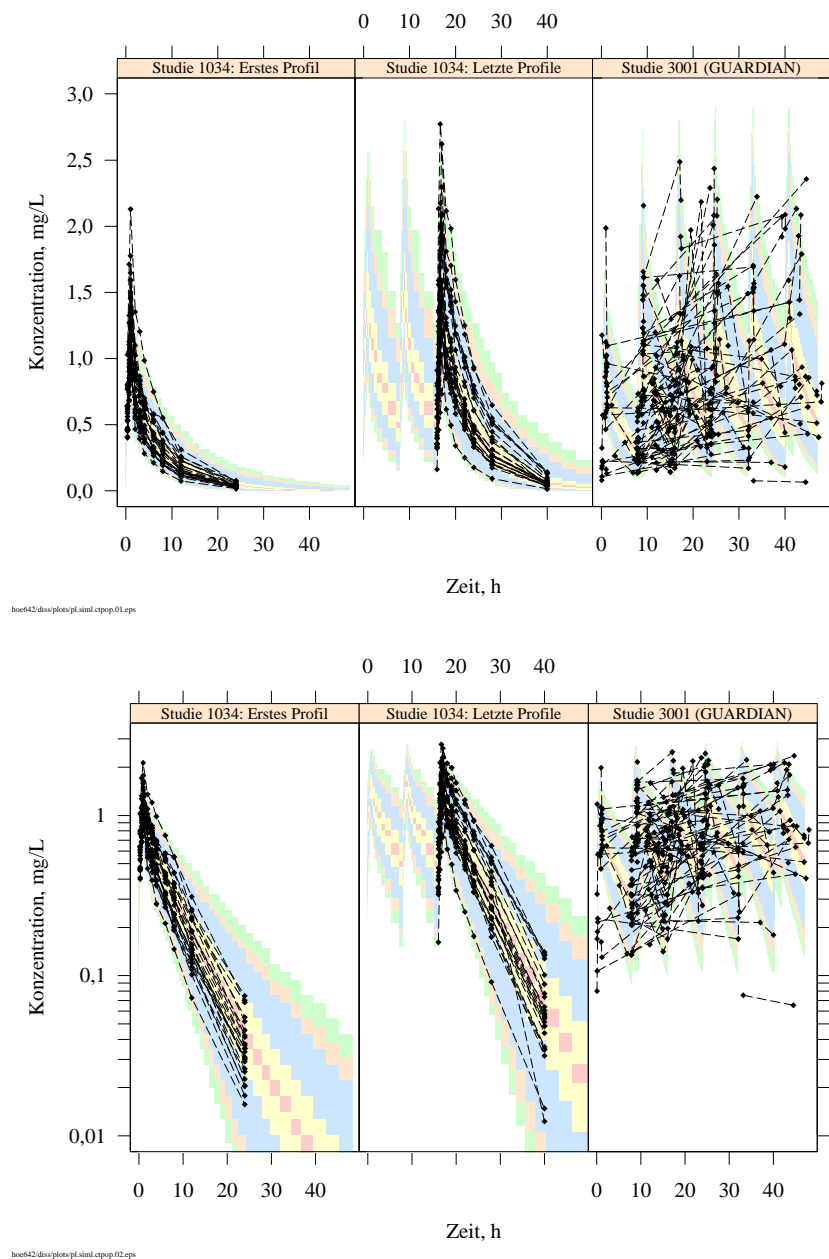


Abbildung 4.7: Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik von Cariporide anhand individueller Konzentrations-Zeit-Profile. In den Graphiken sind gemessene Konzentrations-Zeit-Verläufe Simulationen gegenübergestellt. Während das linke und mittlere Teilbild das erste und die letzten gemessenen Profile in einer Phase-I-Studie in älteren Probanden darstellen, zeigt das rechte Teilbild die 120 mg-Dosisgruppe der Patienten der Substudie der GUARDIAN-Studie. Die schattierten Flächen stellen die *Prior-Predictive*-Verteilung mit den folgenden Vorhersageintervallen, von aussen nach innen zu lesen, dar: 1 % bis 99 % (grün), 2,5 % bis 97,5 % (braun), 5 % bis 95 % (blau), 25 % bis 75 % (gelb), 45 % bis 55 % (rot).

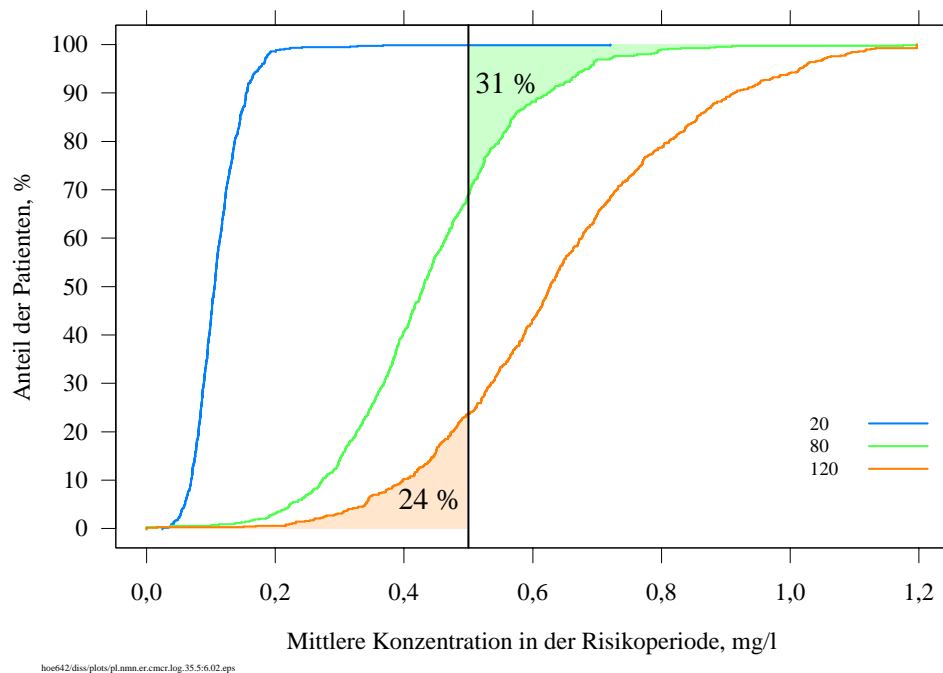


Abbildung 4.8: Verteilung der mittleren Cariporide-Konzentration unter der CABG-Operation für jede Dosisgruppe. Die vertikale Linie markiert die unten diskutierte untere Grenzkonzentration bei 0,5 mg/l. In der 80 mg-Dosisgruppe erreichen nur 31 % der Patienten – verglichen mit 76 % (=100-24) der Patienten in der 120 mg-Dosisgruppe – mittlere Konzentrationen über der minimal effektiven Konzentration.



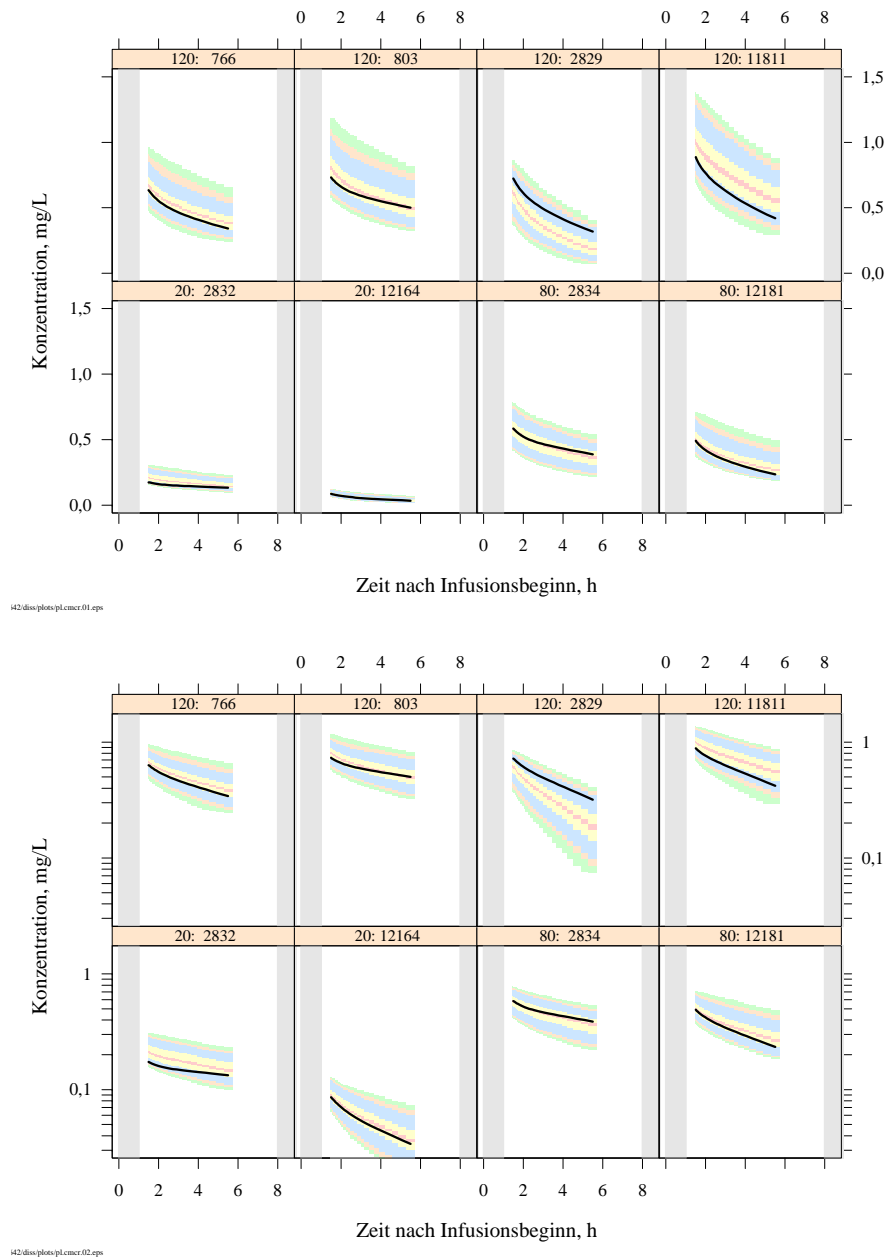


Abbildung 4.9: Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik von Cariporide. In den Graphiken sind Simulationen der Konzentrationen in der hypothetischen Risikoperiode unter CABG gemeinsam mit den individuellen Bayes'schen Schätzungen einer zufälligen Stichprobe von 8 Patienten dargestellt. Die schwarze Linie zeigt den Konzentrations-Zeit-Verlauf innerhalb eines hypothetischen CABG Intervalls, basierend auf der individuellen Bayes'schen Schätzung. Die schattierten Flächen stellen die *Prior-Predictive*-Verteilung mit denselben Vorhersageintervallen, wie in Abbildung 4.7 beschrieben, dar.

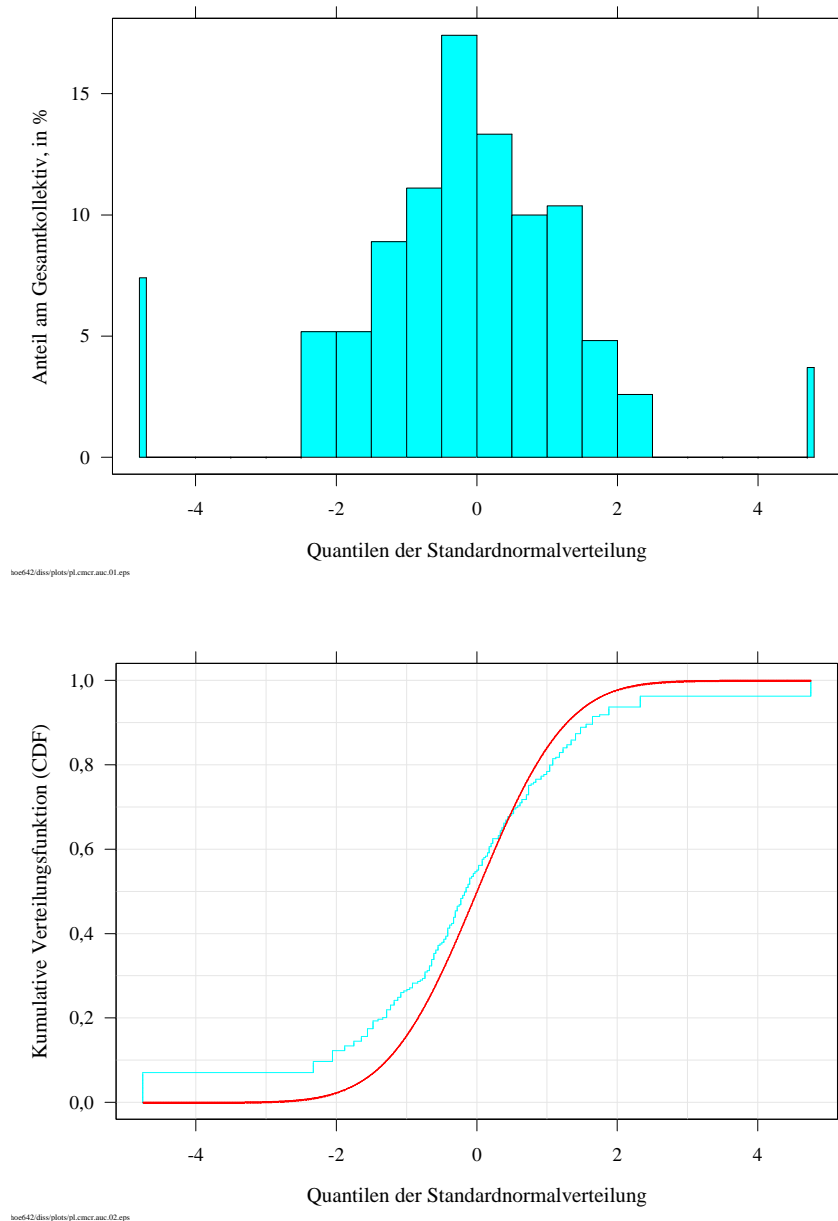
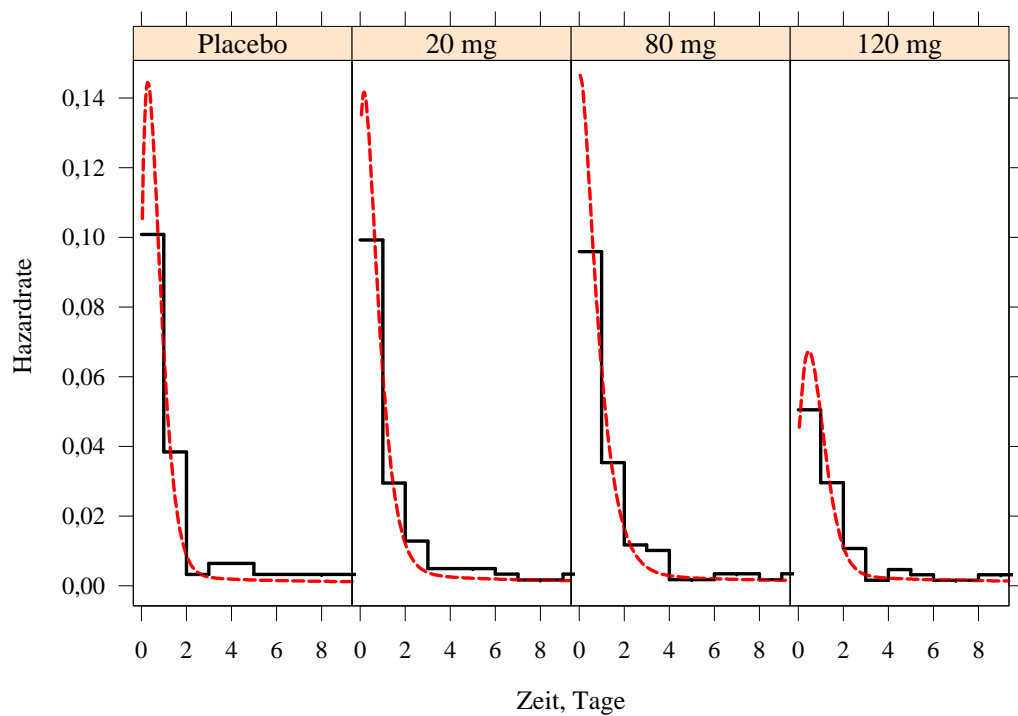


Abbildung 4.10: Vorhersagbarkeit der Pharmakokinetik von Cariporide anhand der mittleren Cariporide-Konzentrationen unter Risiko. Die durch Bayes'sche Schätzung ermittelte mittlere Konzentration in der Risikoperiode ist zu simulierten mittleren Konzentrationen in Bezug gesetzt. Für jedes Individuum folgt aus der Simulation die Perzentile der individuellen Bayes'schen Schätzung. Im Idealfall sollte die Verteilung dieser Perzentilen einer Normalverteilung entsprechen. Die rote Kurve im unteren Bild stellt diese Vergleichsnormalverteilung dar.



e642/diss/plots/pl.hazard.02.eps

Abbildung 4.11: Hazard-Rate versus Zeit nach Behandlungsbeginn. Stufenlinie: experimentelle Daten aus der GUARDIAN Studie. Gestrichelte Linie: vorhergesagte Hazard-Rate aufgrund des gemischten Wahrscheinlichkeitsmodells. In der 120 mg-Dosisgruppe zeigt sich eine reduzierte Hazard-Rate am 1. und 2. Tag nach Behandlungsbeginn.

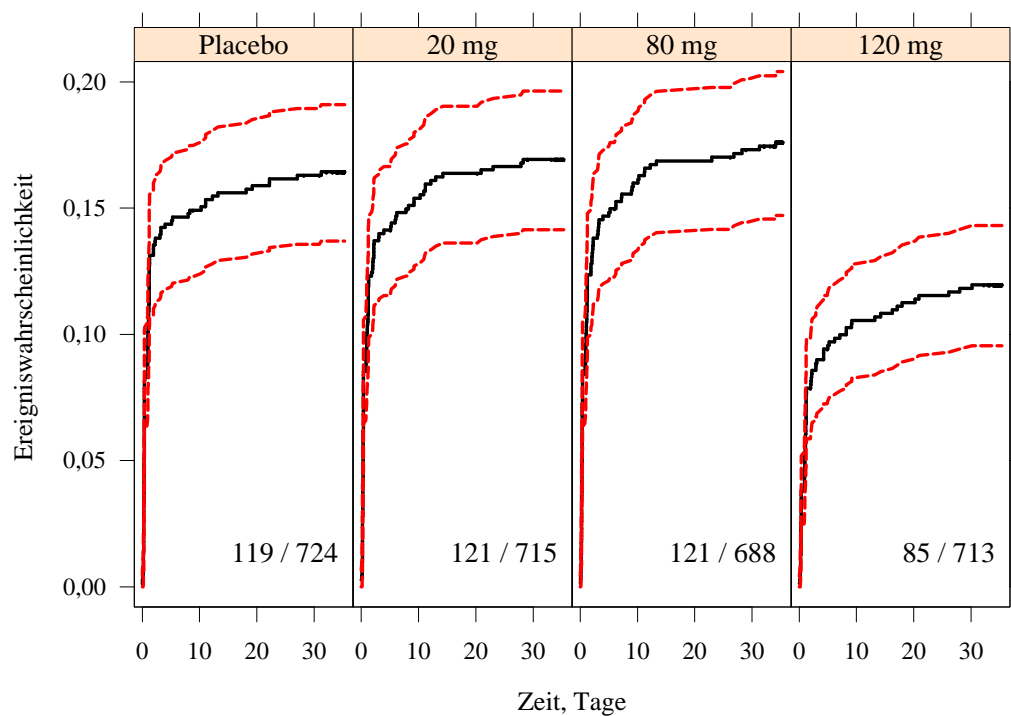
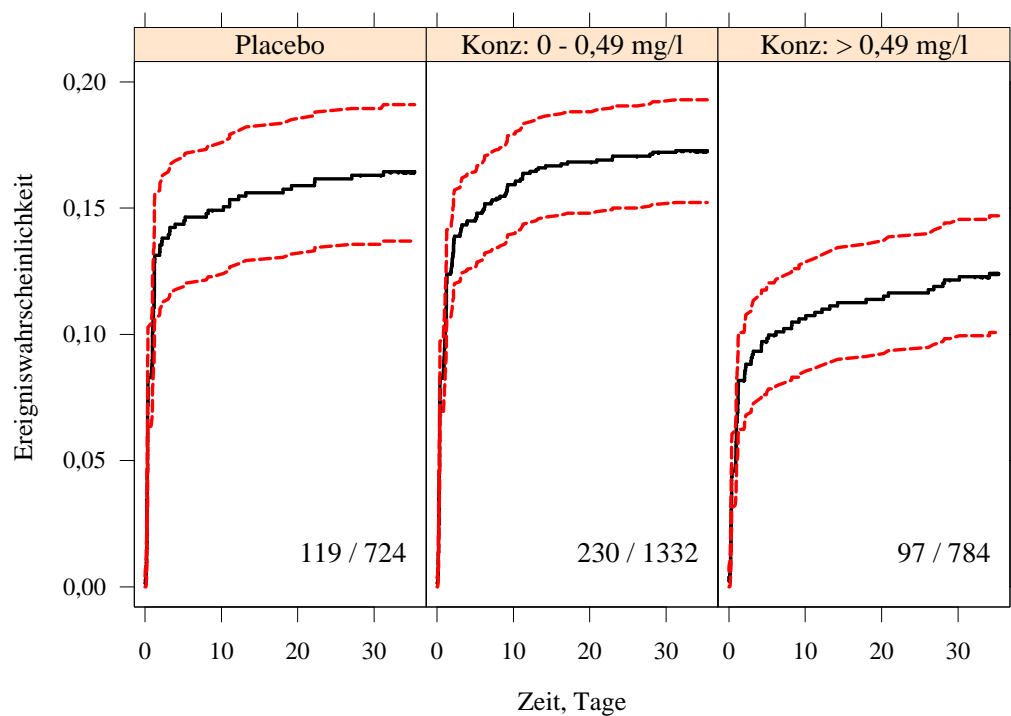


Abbildung 4.12: Kaplan-Meier-Kurven (durchgezogene Linie) mit 95 % Vorhersagebereich (gestrichelte Linien) für die Placebogruppe und 20, 80 und 120 mg-Dosisgruppe in der CABG Subgruppe der GUARDIAN-Studie. In jedem Teilbild sind die Anzahl der Ereignisse bis zum Tag 36 und die Gesamtzahl der Patienten angegeben.



hoe642/diss/plots/pl.event.3001.risk.rc.02.eps

Abbildung 4.13: Kaplan-Meier-Kurven (durchgezogene Linie) mit 95 % Vorhersagebereich (gestrichelte Linien) für die Placebogruppe und die Hoch- und Niedrigkonzentrationsgruppen in der CABG Subgruppe. Die Grenzkonzentration beträgt 0,49 mg/l. In jedem Teilbild sind die Anzahl der Ereignisse bis zum Tag 36 und die Gesamtzahl der Patienten angegeben.

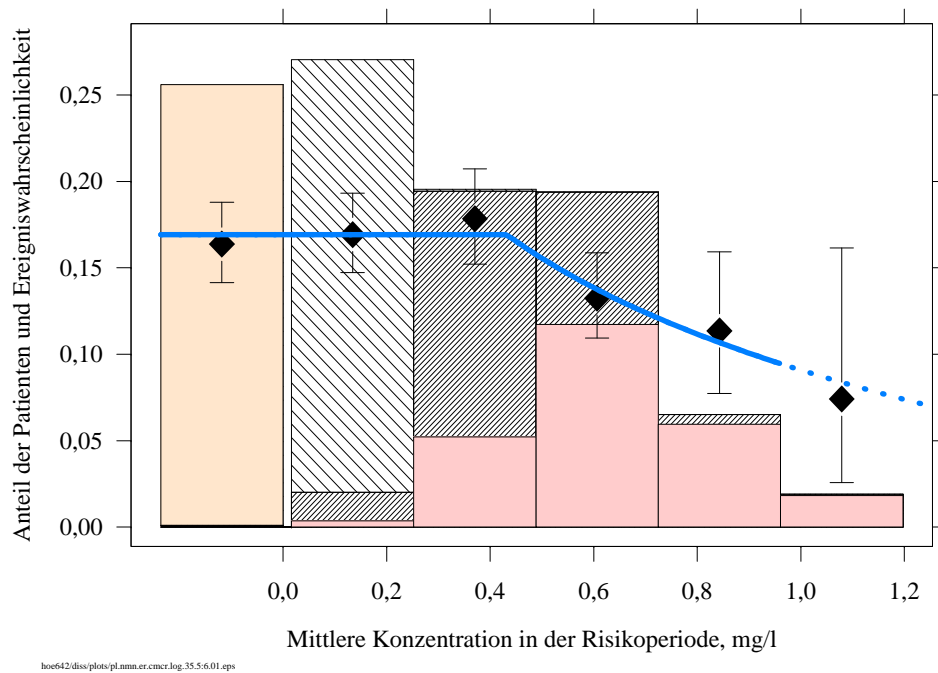
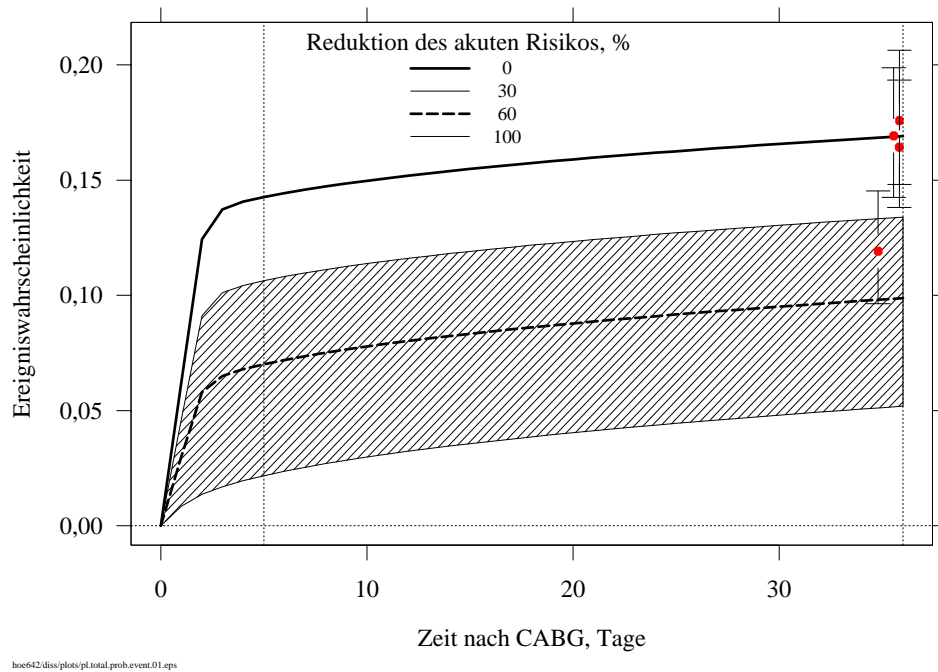


Abbildung 4.14: Beziehung zwischen Ereignisrate und Cariporide-Konzentration. Histogramm: Anteil der 2840 Patienten mit einer vorhergesagten Konzentration unter Risiko innerhalb der Grenzen einer Säule. Die Placebogruppe ist als Säule mit negativer Konzentration dargestellt. Horizontale Untergliederungen innerhalb aller anderen Säulen stellen den Anteil der einzelnen Dosisgruppen dar: 20 mg (grobmaschiges Gitter), 80 mg (feinmaschiges Gitter), 120 mg (gleichmäßig gefüllte Fläche). Die Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis,  $P_{mix}(T \leq 36 \text{ Tage})$ , gegeben nach Gleichung 3.13, ist unter Einsatz der schrittweise linearen Näherung des Hill-Modells (Gleichung 3.12) zur Beschreibung der Konzentrationsabhängigkeit des Medikamenteneffekts (Gleichung 3.6) dargestellt. Die Rauten  $\pm \text{SEM}$  repräsentieren die beobachtete Ereignisrate in jedem Konzentrationsbereich als Summe der Ereignisse unter akutem und chronischen Risiko. Die Ereigniswahrscheinlichkeit, die dem chronischen Risiko hierbei zukommt, beträgt 0,045.



Abbildungung 4.15: Erwartete Ereigniswahrscheinlichkeitskurven für Placebo und maximalen Medikamenteneffekt  $\gamma$ , berechnet nach Gleichung 3.15.  $\gamma$  wurde mit 60 % (95 % Konfidenzintervall: 30 % bis 100 %) als relative Risikoreduktion des akuten Risikos für ein Ereignis, das angenommenermaßen direkt unter CABG-Einfluß entstanden ist, bestimmt. Die unterste Kurve entspricht einer Risikoreduktion von 100 % und damit dem sogenannten chronischen Risiko für ein Ereignis, von dem angenommen wird, dass es nicht durch CABG hervorgerufen wurde. Die Ereignisraten 0,164, 0,169, 0,176 und 0,119 der Patienten, die in der GUARDIAN-Studie nach Protokoll behandelt wurden, entsprechen den Behandlungsgruppen Placebo, 20, 80 und 120 mg Cariporide 3 x täglich. Sie sind als gefüllte Kreise einschließlich des 95 % Vertrauensbereichs am rechten Bildrand hervorgehoben. Die vertikalen gestrichelten Linien markieren Tag 5 und Tag 36 nach Behandlungsbeginn.

# Kapitel 5

## Diskussion

### 5.1 Pharmakokinetik

Die Analyse der Pharmakokinetik von Cariporide erfolgt auf der Basis einer Metaanalyse von zahlreichen Phase-I-Studien. Ein Drei-Kompartiment-Modell ist notwendig zur Beschreibung des Konzentrations-Zeit-Verlaufs nach Kurzinfusion. Besonders die initiale Phase nach Infusionsende ist durch einen dritten Exponentialterm besser zu beschreiben.

Im Laufe der Modellentwicklung zeigen Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe und Nierenfunktion einen Einfluß auf Clearance und Verteilungsvolumen. Das endgültige Pharmakokinetische Modell für die Probanden in Phase I beinhaltet die abgeleiteten Größen:

- $CL_{kreatinin}$ (Gewicht, Alter, Geschlecht, Serum-Kreatinin) bei der renalen Clearance,
- LBM(Gewicht, Größe, Geschlecht) bei dem *Steady-State*-Verteilungsvolumen,
- IBW(Größe, Geschlecht) bei der nicht-renalen Clearance.

Renale und nicht-renale Clearance sind an der Ausscheidung von Cariporide beteiligt, wobei die renale Clearance ungefähr 2/3 der gesamten Clearance ausmacht. Da die renale Elimination proportional zur Kreatinin-Clearance ist, führt die Einschränkung der Kreatinin-Clearance bei moderat bis stark renal insuffizienten Probanden zu einer entsprechenden Reduktion der renalen Ausscheidung. Da die renale Clearance die glomeruläre Filtrationsrate bei gesunden Probanden bei weitem übersteigt, muß von einer darüberhinausgehenden aktiven tubulären Sekretion ausgegangen werden. Interaktionsstudien mit Cimetidin konnten dieses belegen: bei gleichzeitiger Verabreichung von Cimetidin wird eine Reduktion der



renalen Clearance um bis zu 50 % beobachtet. Die nicht-renale Elimination konnte durch Diltiazem um 56 % gesenkt werden. Dieses läßt auf eine kompetitive Hemmung des beide Substanzen metabolisierenden Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 schließen.

Die individuellen *Steady-State*-Verteilungsvolumina waren proportional zum Lean-Body-Mass als dem Maß für den extrazellulären Verteilungsraum.

Das mittels der Phase-I-Daten entwickelte Modell zur Populationspharmakokinetik dient der Vorhersage der Pharmakokinetik der Phase-III-Studie und konnte in einer Substudie der Hauptstudie (GUARDIAN) zur Wirksamkeit validiert werden. Unterschiede zwischen der Phase-I-Population und der Phase-III-Population äußern sich in erster Linie in einer größeren Variabilität der Pharmakokinetik der Patienten gegenüber der Pharmakokinetik der Probanden. Darüberhinaus führt die allgemein eingeschränkte Nierenfunktion in der untersuchten Patientenpopulation zu einer reduzierten renalen Clearance und infolge zu einer höheren Exposition.

## 5.2 Pharmakodynamik

Die Analyse der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung mit Cariporide war auf CABG-Patienten beschränkt, da in dieser Gruppe die Periode höchsten Risikos vom Beginn der Ischämie bis zum Einsetzen einer kompletten Reperfusion am ehesten zeitlich erfaßt werden konnte. Darüberhinaus beeinflussen eine Vielzahl von Faktoren die Verletzbarkeit der Myocyten während der Ischämie und Reperfusion und möglicherweise auch die Effektivität von cardio-protektiven Substanzen [36]. Insbesondere sind hierbei zu nennen

- die Dauer der Ischämie vor Initialisierung einer cardio-protektiven Medikation,
- die Gewebskonzentrationen der Substanz in der ischämischen Zone,
- die Vollständigkeit der Reperfusionstherapie während einer andauernden cardio-protektiven Therapie.

Diese Faktoren können z.T. erklären, weshalb bei den verschiedenen Patientenkollektiven, die in die GUARDIAN-Studie eingeschlossen waren, Unterschiede bei der Wirksamkeit beobachtet wurden.

Eine begrenzte Reduktion der Ereignisrate in der 120 mg-Gruppe war in der GUARDIAN-Studie im Vergleich zu Placebo sichtbar (Abbildungen 4.12, 4.13 und 4.15). Diese Beobach-

tung bildete den Anlass weiterer Untersuchungen zur Konzentrations-Wirkungs-Beziehung von Cariporide. In einer populationspharmakokinetischen Substudie der GUARDIAN-Studie wurden bei 269 Patienten Cariporide-Konzentrationen zu maximal 5 Zeitpunkten gemessen. Unter Anwendung des populationspharmakokinetischen Modells (basierend auf der Analyse von Phase-I-Daten) und unter Verwendung der individuellen Dosierung und der demographischen Daten dieser 269 Patienten wurden die erwarteten Konzentrationen zu allen Messzeitpunkten vorhergesagt. Abbildung 4.6 zeigt die Übereinstimmung der gemessenen Konzentrationen und der vorhergesagten. Die beobachteten Konzentrationen von 8 CABG-Patienten (markiert als größere Kreise) fügten sich in den Bereich der Konzentrationen aller anderen 261 Patienten der beiden anderen Indikationsgruppen (ACS/NQMI und PTCA) ein.

Für alle Patienten der CABG-Gruppe wurden die mittleren Konzentrationen in der Risikoperiode, der Dauer der CABG-Operation, berechnet. Die Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion (pdf) der beobachteten Zeiten bis zum Ereignis (*Time-to-Events*) wurde durch eine Mischung zweier Weibull-Verteilungen beschrieben. Unter der Annahme, dass Ereignisse entweder durch die CABG-Intervention oder die zugrunde liegende Erkrankung verursacht werden, wurde ein akutes, unmittelbar durch den Eingriff hervorgerufenen von einem chronischen Risiko unterschieden. Der Wichtungsfaktor für die pdf des akuten Ereignisses zeigte eine klare Abhängigkeit von der mittleren Konzentration während der Periode erhöhten Risikos. Die steile Konzentrationsabhängigkeit der akuten Ereigniswahrscheinlichkeit konnte durch eine Hill-Gleichung beschrieben werden, die durch einen Hill-Exponenten von  $\approx 7$ , eine  $EC_{50}$  von  $\approx 0,6$  mg/l und eine maximale relative Risikoreduktion von  $\approx 60\%$  charakterisiert ist.

In einem konservativeren Modell wird nur der kombinierte Parameter  $S\gamma$  und die untere Grenzkonzentration verwendet und damit die Bestimmung einer oberen Grenzkonzentration vermieden. Unter Anwendung der schrittweise linearen Näherung des vollen Hill-Modells wurde die obere Grenzkonzentration ( $\gamma \approx 60\%$ ) mit 0,82 mg/l [0,77 - 0,87] geschätzt, während unter dem konservativeren Ansatz eine maximale relative Risikoreduktion von  $\approx 60\%$  bei 0,9 mg/l erreicht wird.

Der Anteil des akuten Risikos am gesamten Hazard wird ab dem 3. Tag nach der Operation vernachlässigbar. Da die Hazard-Rate des chronischen Risikos sehr klein und nicht abhängig von einem ischämischen Ereignis während der CABG-Operation ist, ist nach einer 2-tägigen Behandlung kein zusätzlicher Behandlungseffekt zu erwarten. Aus diesem Grunde ist eine 2-tägige Cariporide-Behandlung zu empfehlen.

Die Wirksamkeit eines Dosierungsregimes hängt davon ab, ob mittlere Konzentrationen über der minimal effektiven Konzentration erreicht werden. In der GUARDIAN-Studie wiesen nur 31 % der Patienten der 80 mg-Dosisgruppe und 76 % der Patienten der 120 mg-Dosisgruppe mittlere Konzentrationen über der minimal effektiven Konzentration auf.

Im oberen Konzentrationsbereich war die Zahl der Patienten zu gering, um eine sichere Schätzung der oberen Grenzkonzentration zu erlauben. Nichtsdestotrotz wurde versucht, aus den gegebenen Daten eine ungefähre Schätzung der oberen Grenzkonzentration und des maximalen Effekts zu gewinnen. Zur besseren Bestimmung des maximalen Effekts ist eine höhere Dosierung als in der GUARDIAN-Studie in einer neuen Studie anzustreben. Nur eine solche Erhöhung der Cariporide-Exposition wird es erlauben, das volle therapeutische Potential von Cariporide zu evaluieren.

### 5.3 Optimierung des Studiendesigns und der Dosierung

Wie auf Abbildung 4.14 zu sehen besteht eine klare Beziehung zwischen Ereignisrate und mittlerer Serumkonzentration während der CABG-Operation. Die Abnahme der Ereignisrate ist in dem engen Konzentrationsbereich zwischen 0,5 mg/l und der beobachteten maximalen Konzentration von 1 mg/l zu beobachten. Die Steilheit der Hill-Funktion, die in dem hohen Schätzwert für  $S$  von  $\approx 7$  zum Ausdruck kommt, unterstützt hierbei den Gebrauch von Grenzkonzentrationen, wie sie im schrittweise linearen Modell zur Anwendung kommen. Die untere Grenzkonzentration von 0,5 mg/l kann hierbei als die minimal effektive Konzentration betrachtet werden.

Die Daten erlauben die Bestimmung des maximalen Effekts nur unzureichend. Es wird eine maximale Risikoreduktion von 60 % mit einem Konfidenzintervall von 29 % bis 100 % geschätzt. Das Plateau eines maximalen Effekts, d.h. einer konstanten, konzentrationsunabhängigen Risikoreduktion, kann mit den gegebenen Daten nicht gezeigt werden. Für Konzentrationen deutlich über der oberen Grenzkonzentration von 0,9 mg/l kann eine relative Risikoreduktion von mehr als 25 % an Tag 5 und von mehr als 21 % an Tag 36 vorhergesagt werden. Wird auf die Modellierung der oberen Schwellenkonzentration ganz verzichtet, ergibt sich bei einer Konzentration von 0,9 mg/l eine Risikoreduktion von ebenfalls 60 %.

Eine optimale Exposition sollte erzielt werden, wenn mehr als 95 % der Patienten Konzen-

trationen in der Risikoperiode erreichen, die über der minimal effektiven Konzentration von 0,5 mg/l liegen. Eine Infusion von 120 mg über 60 Minuten gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 20 mg/h für 47 Stunden sollte zu adäquaten Serumkonzentrationen während der Risikoperiode führen, die die in der GUARDIAN-Studie gemessenen Spitzenspiegel nicht übertreffen. Zieht man die Unsicherheit in der Bestimmung von  $EC_{50}$  in die Betrachtungen mit ein, so mag eine weitere Dosiserhöhung durch Erhöhung der Initialinfusion auf 180 mg gefolgt von einer Erhaltungsinfusion von 30 mg/h oder sogar 40 mg/h zur Maximierung des klinischen Effekts empfehlenswert sein. Simulationen der erwarteten Konzentrationsverteilungen nach den verschiedenen Dosierungsregimen finden sich in [Abbildung 5.1](#).



# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Die Beurteilung der Wirkung von Cariporide auf die Ereignis-Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes oder des Todes im Rahmen einer Bypass-Operation ist Gegenstand der Arbeit. Das NHE-Austauschersystem in der Herzmuskelzelle induziert den unter Ischämie durch den intrazellulären Protonenüberschuß hervorgerufenen  $\text{Na}^+$ - und  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom. Cariporide ist ein NHE-Inhibitor, der den unter Ischämie durch die  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung induzierten Herzmuskelzelltod verzögern soll.

In einer kombinierten Phase-II/III-Studie (GUARDIAN, n=11590) war der Einfluß verschiedener intravenöser Dosen von Cariporide auf die Häufigkeit von Herzinfarkt oder Tod in ACS/NQMI, PTCA und CABG-Patientenkollektiven untersucht worden. Nur die höchstdosierte CABG-Gruppe zeigte eine signifikante Reduktion der Ereignisrate um 24,7 % ( $p=0,027$ ) gegenüber Placebo. Diese schwache Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte durch eine pharmakokinetische und pharmakodynamische Populationsanalyse in eine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung überführt werden. Zur Entwicklung des Populationsmodells waren verschiedene Submodelle notwendig:

1. **Modell für den Zeitverlauf der Ereignisrate:** Durch Kombination zweier Weibull-Verteilungen ist es möglich, die beobachteten Daten als Überlebenszeitfunktion nach CABG zu beschreiben. Ein akutes, unmittelbar auf die CABG-Operation zurückzuführendes Risiko wird hier von einem chronischen Risiko unterschieden.
2. **Pharmakokinetisches Modell:** Ein multiexponentielles populationspharmakokinetisches Modell ist notwendig zur Beschreibung der PK nach iv-Applikation von Cariporide bei Probanden und Patienten.

3. **Pharmakodynamisches Modell:** Über ein empirisches logistisches Modell wird die Reduktion des akuten Risikos mit der mittleren Cariporide Plasmakonzentration unter der Bypass-Operation verknüpft.

In einer Substudie der GUARDIAN-Hauptstudie konnte das populationspharmakokinetische Modell aus der früheren Phase-I-Entwicklung mit Probanden für die Patienten validiert werden. Die mit Hilfe der individuellen Dosierung, der demographischen Daten und dem Populationsmodell für die Periode mit dem höchsten Risiko während der CABG-Operation vorhergesagten mittleren Plasmakonzentrationen flossen in die Analyse der Konzentrations-Zeit-Abhängigkeit der Ereignis-Wahrscheinlichkeit ein.

Eine untere Schwellenkonzentration (0,5 mg/l), unterhalb der mit keinem Effekt zu rechnen ist, wurde bestimmt. Die Daten erlaubten die Schätzung des maximalen Effekts nur unzureichend. Die maximale Risikoreduktion von 60 % wurde mit einem Konfidenzintervall von 29 % bis 100 % geschätzt. Unter Einsatz einer linearen Näherung des Hill-Modells wurde eine obere Schwellenkonzentration bei 0,9 mg/l bestimmt. Nur 37 % aller Patienten der 80 mg-Dosisgruppe erreichten mittlere Konzentrationen oberhalb der unteren Schwellenkonzentration, in der 120 mg-Dosisgruppe waren es immerhin schon 75 % aller Patienten.

Die Infusion von 120 mg Cariporide über eine Stunde gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 20 mg/h für weitere 47 Stunden sollte bei 95 % der Patienten während der CABG-Operation zu mittleren Konzentrationen über der minimal effektiven Konzentration von 0,5 mg/l führen. Eine auf diese Weise mittels Simulationen optimierte Dosierungsregel sollte während der CABG-Operation zu einem erhöhten Schutz der Patienten gegen die Folgen ischämischer Ereignisse führen. Eine weitere Erhöhung der Erhaltungsdosis auf bis zu 40 mg/h mit einer entsprechenden Anpassung der Initialdosis sollte 95 % der Patienten sogar über die bisher nur unsicher zu bestimmende obere Grenzkonzentration von 0,9 mg/l bringen. Sollten keine dosislimitierenden Nebenwirkungen auftreten, kann diese Erhöhung sowohl der Initialdosis als auch der Erhaltungsdosis zu einer weiteren Verbesserung während der Risikoperiode führen und einen weiteren potentiellen klinischen Vorteil für Cariporide erbringen.

# Literaturverzeichnis

- [1] Investigator's Brochure, cariporide (HOE642). 7th Edition, Aventis Pharmaceuticals Inc., Mar 2001.
- [2] M Aitkin, D Anderson, B Francis, and J Hinde. *Statistical modeling in GLIM*. Oxford University Press, 1994.
- [3] M Avkiran. Rational basis for use of sodium-hydrogen exchange inhibitors in myocardial ischemia. *American Journal of Cardiology*, 83(Suppl):10G–18G, 1999.
- [4] SL Beal, AJ Boeckman, and LB Sheiner. *NONMEM User Guide, PREDPP Guide*, chapter Bioavailability Fractions, pages 24–25. Volume VI of NONMEM User Guide [6], 1998.
- [5] LZ Benet, DL Kroetz, and LB Sheiner. *Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination*, chapter 1. Volume 1 of Goodman et al. [17], ninth edition, 1995.
- [6] AJ Boeckmann, SL Beal, and LB Sheiner. *NONMEM User Guide, Version V, Level 1.0*. University of California, 1998.
- [7] R Bruno, N Vivier, JC Vergniol, SL De Phillips, G Montay, and LB Sheiner. A population pharmacokinetic model for Docetaxel (Taxotere): Model building and validation. *J Pharmacokinet Biopharm*, 24:153–172, 1996. 224.
- [8] M Buerke, H-J Rupprecht, J vom Dahl, W Terres, M Seyfarth, H-P Schultheiss, G Richardt, FH Sheehan, and H Drexler. Sodium-hydrogen exchange inhibition: novel strategy to prevent myocardial injury following ischemia and reperfusion. *American Journal of Cardiology*, 83(suppl):19G–22G, 1999.



- [9] DW Cockcroft and MH Gault. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16:16–31, 1976.
- [10] MJ Daly, JS Elz, and WG Nayler. Contracture and the calcium paradox in the rat heart. *Circ Res*, 61:560–569, 1987.
- [11] Data Analysis Products Division, editor. *Estimating survival*, chapter 29, pages 312–331. Volume 2 of Division [\[12\]](#), Oct 2000.
- [12] Data Analysis Products Division, editor. *S-Plus 6.0 Guide to Statistics*. MathSoft, Seattle, WA, Oct 2000.
- [13] Food and Drug Administration. *Guidance for Industry: Population Pharmacokinetics*, February 1999. CP1.
- [14] O Fröhlich and M Karmazyn. The Na-H exchanger revisited: an update on Na-H exchange regulation and the role of the exchanger in hypertension and cardiac function in health and disease. *Cardiovascular Research*, 36:138–148, 1997.
- [15] D Garcia-Dorado, P Thérroux, M Desco, J Solares, J Elizaga, F Fernandez-Aviles, J Alonso, and J Soriano. Cell-to-cell interaction: a mechanism to explain wave-front progression of myocardial necrosis. *Am J Physiol*, 256:H1266–H1273, 1989.
- [16] A Gelman, JB Carlin, HS Stern, and DB Rubin. *Bayesian Data Analysis*. Chapman & Hall, 1995.
- [17] LS Goodman, A Gilman, JG Hardman, AG Gilman, and LE Limbird, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, ninth edition, 1995.
- [18] JD Kalbfleisch and RL Prentice. *The Statistical Analysis of Failure Data*. John Wiley & Sons, 1980.
- [19] X Ma, P Tsao, and A Lefer. Antibody to CD18 exerts endothelial and cardiac protective effects in myocardial ischemia and reperfusion. *Journal of Clinical Investigation*, 88:1237–1243, 1991.
- [20] J Orłowski and S Gristein. Na<sup>+</sup>/h<sup>+</sup> exchangers of mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*, 272(36):22373–22376, 1997.

- [21] JL Romson, BG Hook, SL Kunsel, GD Abrams, MA Schork, and BR Lucchesi. Reduction in the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circulation*, 67:1016–1023, 1983.
- [22] M Rowland, LB Sheiner, and JL Steimer, editors. *Variability in Drug Therapy*. Raven Press, 1985.
- [23] M Rowland and TN Tozer. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. Lea and Febinger, Philadelphia, third edition, 1995.
- [24] M Rowland and TN Tozer. *Distribution*, chapter 10, page 146. In *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications* [23], third edition, 1995.
- [25] D Schmidt. Determination of HOE642 in human plasma or serum by high pressure liquid chromatography (HPLC). Technical report, Hoechst Marion Roussel, Dec 1995. Method validation report No. 014554.
- [26] D Schmidt and P Brenk. Determination of HOE642 in human urine by high pressure liquid chromatography (HPLC). Technical report, Hoechst Marion Roussel, Feb 1996. Method validation report No. 015360.
- [27] W Scholz and U Albus.  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol*, 88:443–455, 1993.
- [28] W Scholz and U Albus. Potential of selective sodium-hydrogen exchange inhibitors in cardiovascular therapy. *Cardiovasc Res*, 29:184–188, 1995.
- [29] W Scholz, U Albus, HJ Lang, W Linz, PA Martorana, HC Englert, and BA Schölkens. HOE694, a new  $\text{Na}^+ / \text{H}^+$  exchange inhibitor and its effects in cardiac ischaemia. *British Journal of Pharmacology*, 109:562 – 568, 1993.
- [30] LB Sheiner. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther*, 61:275–291, 1997.
- [31] LB Sheiner and SL Beal. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. II. biexponential model and experimental pharmacokinetic data. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 9:635–651, 1981.

- [32] LB Sheiner and SL Beal. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-bayesian methods. *Journal of Pharmaceutical Science*, 71:1344–1348, 1982. 340.
- [33] AC Shen and RB Jennings. Kinetics of calcium accumulation in acute myocardial ischemic injury. *Am J Pathol*, 67:441–552, 1972.
- [34] JL Steimer, A Mallet, and F Mentre. *Estimating interindividual pharmacokinetic variability*, chapter Modelling and estimation of pharmacokinetic variability, pages 65–112. In Rowland et al. [22], 1985.
- [35] P Th  roux. Protection of the myocardial cell during ischemia. *American Journal of Cardiology*, 83:3G–9G, 1999.
- [36] P Th  roux. Myocardial cell protection. a challenging time for action and challenging time for clinical research. *Circulation*, 101:2874–2876, 2000.
- [37] P Th  roux, BR Chaitman, N Danchin, L Erhardt, T Meinertz, JS Schroeder, G Tognoni, HD White, JT Willerson, and A Jessel. Inhibition of the sodium-hydrogen exchanger with cariporide to prevent myocardial infarction in high-risk ischemic situations. main results of the GUARDIAN trial. *Circulation*, 102:3032–3038, 2000.
- [38] W Weber and L Harnisch. Population pharmacokinetics of cariporide (HOE642) in healthy volunteers and patients with renal impairment: Phase I, Appendix A: Plasma pharmacokinetics. Technical report, Hoechst Marion Roussel, Mar 1999. Doc.No.: 8235A.
- [39] Y Yano, SL Beal, and LB Sheiner. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 28(2):171–192, 2001.
- [40] ANE Zimmerman, W Daems, WC H  lsmann, J Snijder, E Wisse, and D Durrer. Morphologic changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions (calcium paradox). *Cardiovasc Res*, 1:201–209, 1967.

# Verzeichnis der Abkürzungen

ACS	<i>acute coronary syndrome</i> , akutes Koronararteriensyndrom (Angina pectoris und NQMI werden unter diesem Begriff zusammengefaßt)
CABG	<i>coronary artery bypass graft</i> , Bypass-Operation der Koronararterien
CI	<i>confidence interval</i> , Konfidenzintervall
CL	totale Clearance, Summe renaler und nicht-renaler Clearances
$CL_{\text{nicht-renal}}$	nicht-renale Clearance
$CL_{\text{renal}}$	renale Clearance
$CL_{CR}$	<i>creatinine clearance</i> , Kreatinin-Clearance
CMT	<i>compartment</i> , Kompartiment des pharmakokinetischen Modells
$\eta$	zufällige inter-individuelle Variabilität (bezieht sich auf den unerklärten Unterschied zwischen individueller Parameterschätzung und der typischen Populationsparameterschätzung)
$f_{V_{[1,2]}}$	reparameterisierter Anteil der Verteilungsvolumina
GUARDIAN	<i>GUARD During Ischemia Against Necrosis</i> (Phase-II/III-Studie, in der der Einfluß von Cariporide auf die Häufigkeit des Auftretens von Tod oder nicht tödlichem Herzinfarkt in Patienten mit einem erhöhtem Risiko für einen Herzmuskelschaden untersucht wurde)
IBW	<i>ideal body weight</i> , ideales Körpergewicht
ITT	<i>intention to treat population</i> , im Gegensatz zur <i>per-protocol</i> -Population: die Gesamtheit der Patienten, die randomisiert einem Behandlungsarm zugeführt wurde
LBM	<i>lean body mass</i> , fettfreies Körpergewicht
LOQ	<i>limit of quantification</i> , Grenze der Assaypräzision (unter der mit einem Variationskoeffizienten von mehr als 20 % zu rechnen ist)
MI	Myokardinfarkt
NHE-1	<i>Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>-Type-1 exchanger</i> , Na <sup>+</sup> -H <sup>+</sup> -Ionenaustauscher, Isoenzym 1

NONMEM	<i>nonlinear mixed-effects modelling</i> , spezifische nichtlineare, multivariate, parametrische Regressionsmethode
NONMEM/ NMTRAN- Software	gleichnamige Software zur Durchführung der NONMEM-Analyse (NMTRAN stellt einen Präprozessor dar, mit dem unter anderem symbolische 1. und 2. Ableitungen zur analytischen Lösung der komplexen Kompartimentsysteme gelöst werden)
NQMI	<i>non-Q-wave myocardial infarction</i> , Non-Q-wave-Myokardinfarkt (ein milder Myokardinfarkt, der sich durch fehlende Q-Wellen bei temporären ST-Streckenhebungen im EKG und gleichzeitigem Anstieg der herzmuskelspezifischen Creatinkinase (CKMB) auszeichnet)
OF	<i>objective function</i> , Kriterium zur Beurteilung der Güte einer Regressionsanalyse (Auf den von der NONMEM-Software berechneten Werten basiert der Likelihood-Ratio-Test)
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i> , perkutaner Eingriff zur gleichzeitigen Darstellung und potentiellen Therapie einer Koronararterienstenose
PD	Pharmakodynamik
PDF	<i>probability density function</i> , Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion
PI	<i>prediction interval</i> , Vorhersagebereich
PK	Pharmakokinetik
POSTHOC	<i>posterior conditional estimation technique</i> , Bayes'sche Schätzung der individuellen pharmakokinetischen Parameter durch Wichtung individueller mit der Populationsinformation
PP	<i>per protocol population</i> , die Gruppe der Patienten ohne große Protokollverletzungen
PPK	Populationspharmakokinetik
PTCA	<i>percutaneous transluminal coronary angioplasty</i> , perkutaner, transluminaler Eingriff zur Beseitigung einer Koronararterienstenose
$Q_i$	Clearance zwischen dem $i^{ten}$ Kompartiment und dem zentralen Kompartiment
SEM	<i>standard error of the mean</i> , Standardfehler der Schätzung eines Parameters
Stent	selbstexpandierende oder durch Ballontechnik expandierende metallene, flexible Gerüste zur Dilatation okkludierter Koronararterien

$\theta_{CLCR}$	Exponent der zentrierten $CLCR$ -Einflußgröße
$\theta_{IBW}$	Exponent der zentrierten IBW-Einflußgröße
$\theta_{LBM}$	Exponent der zentrierten LBM-Einflußgröße
Time-to-Event	Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses
Vd	<i>volume of distribution</i> , Verteilungsvolumen
$V_i$	Verteilungsvolumen des $i^{ten}$ Kompartiments
$V_{ss}$	Verteilungsvolumen unter <i>Steady-State</i> -Bedingungen

# Lebenslauf

Name: Lutz Harnisch  
Bleichstr. 46  
60313 Frankfurt am Main  
geb. am 12. März 1964 in Köln (Lindenthal)

1970 – 1982 Beethoven Oberschule (Berlin-Steglitz)

1983 – 1991 Studium an der Freien Universität Berlin im Fachbereich Human-Medizin

1991 – 1992 Praktisches Jahr an der Freien Universität Berlin in den Fachbereichen Innere Medizin, Chirurgie und Neurologie

1992 – 1994 AiP, Gruppe Populationskinetik, Klinische Pharmakologie, Hoechst AG, Frankfurt am Main

1994 Vollapprobation

seit 1994 Arzt in der Klinischen Forschung der Aventis Pharma Deutschland GmbH  
in der Abteilung Drug Metabolism / Pharmacokinetics

# Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Lutz Harnisch

26. April 2002